



Zusammenfassende Dokumentation

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

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

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

Vom 3. November 2016

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	17
5. Beschluss.....	19
6. Anhang.....	28
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	28
B. Bewertungsverfahren	35
1. Bewertungsgrundlagen	35
2. Bewertungsentscheidung	35
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
2.2 Nutzenbewertung	35
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	35
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35
2.2.4 Therapiekosten	35
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH	45
5.2	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	113
5.3	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH.....	121
5.4	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	127
5.5	Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH.....	134
5.6	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	154
5.7	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.....	163
5.8	Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V.	174
5.9	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	181
D.	Anlagen.....	193
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	193
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	214

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofoviralfenamid ist der 15. Mai 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 12. Mai 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung²⁰ wurde am 15. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung²⁰ A16-30, Version 1.1 und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre

therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid 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 Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Descovy®) gemäß Fachinformation

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.

2.1.2 Zweckmäßige 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.

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

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

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

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

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

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

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet.

Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die zwei nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) als NRTI-Backbone - eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen. Als dritte Kombinationspartner wurden die Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutedravin bestimmt. Der Hintergrund für die Fixierung des dritten Kombinationspartners in der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt darin begründet, dass der G-BA aufgrund des Anwendungsgebietes eine vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie, d.h. ein Komplettregime, festlegt. Dabei liegt die Wahl der drei Wirkstoffe Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutedravin als dritte Kombinationspartner in Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet. Zudem würde der Evidenzkörper von Rilpivirin und Dolutedravin durch den Zusatznutzen in Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA gestützt. Es ist ferner nicht evidenzgerecht, beim dritten Kombinationspartner eine freie Wahl zu lassen. Zudem ist der Nachweis des Zusatznutzens von Wirkstoffen beim Gemeinsamen Bundesausschuss von der Zulassung von Wirkstoffen abzugrenzen und im Gegensatz hierzu weiter zu fassen. So ist eine Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Elvitegravir/Cobicistat (EVG/COBI) nicht sachgerecht, da speziell die Gleichwertigkeit von EVG/COBI mit einem der drei vom G-BA festgelegten 3. Kombinationspartner nicht belegt ist. Schließlich wurde für die fixe Kombination Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutedravin jeweils in Kombination mit einem NRTI-Backbone Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin bzw. Abacavir/Lamivudin weder in der Nutzenbewertung noch im Beschluss des G-BA festgestellt.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte Patienten in der Altersgruppe der Jugendlichen ab 12 Jahren ergab die Evidenzrecherche, dass die Kombination von zwei nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI) (Emtricitabin plus Tenofovirdisoproxil bzw. Lamivudin plus Abacavir) mit einem Nicht-Nukleosidalen Inhibitor der Reversen Transkriptase (NNRTI) (Efavirenz) eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe/Wirkstoffkombinationen, für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen. Da Tenofovirdisoproxil bei nicht-vorbehandelten Ju-

gendliche ab 12 Jahren nur angewendet werden soll, wenn der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist, wird bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese therapienaive Patientengruppe eine Kombination mit Tenofovir-disoproxil nicht benannt. Damit wird die zweckmäßige Vergleichstherapie auf Efavirenz in Kombination mit Lamivudin plus Abacavir festgesetzt.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Emtricitabin/Tenofovir/afenamid wie folgt bewertet:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Für nicht antiretroviral vorbehandelte Erwachsene ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Patientenpopulation der nicht antiretroviral vorbehandelten (therapienaiven) Erwachsenen wurden keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Der pU berücksichtigte ausschließlich Elvitegravir/Cobicistat (EVG/COBI) als 3. Kombinationspartner, was nicht der von G-BA festgelegten zVT entspricht. Der Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt, da insbesondere die (mindestens) Gleichwertigkeit von EVG/COBI mit einem der drei vom G-BA festgelegten 3. Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) nicht belegt ist und sich aufgrund der damit einhergehenden geringen Aussagekraft keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.

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

Für nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die Patientenpopulation der nicht antiretroviral vorbehandelten Jugendliche ab 12 Jahren wurde eine einarmige und unkontrollierte Studie GS-US-292-0106 vorgelegt. Aufgrund des Studiendesigns (einarmiges Studiendesign, keine zweckmäßige Vergleichstherapie) und der damit einhergehenden geringen Aussagekraft lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten.

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Für antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (FTC/TAF) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) wurden die beiden Studien GS-US-292-0109 und GS-US-311-1089 herangezogen. Bei der Studie GS-US-292-0109 handelt es sich um eine offene, aktiv kontrollierte randomisierte Studie mit antiretroviral vorbehandelten Patienten. In die Studie wurden virologisch supprimierte Erwachsene eingeschlossen, die zuvor in verschiedenen klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit einem Therapieregime bestehend aus der festen Sockeltherapie Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) und einem 3. Kombinationspartner behandelt wurden. Als 3. Kombinationspartner kamen dabei Efavirenz, Elvitegravir/Cobicistat (EFV, EVG/COBI) sowie Atazanavir (ATV) geboostert mit COBI oder Ritonavir infrage. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der bisherigen Therapie (EVG/COBI/FTC/TDF, EFV/FTC/TDF oder ATV/Booster/FTC/TDF).

Für die Nutzenbewertung ist nur dasjenige Stratum der Studie relevant, in dem im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm nur die Sockeltherapie (nicht jedoch der 3. Kombinationspartner) umgestellt wird. Demzufolge wird aus der Studie GS-US-292-0109 somit nur das STB-Stratum (STB: Stribild® = Handelsname für die Fixkombination aus EVG/COBI/FTC/TDF) herangezogen. In diesem Stratum wurde die bisherige Therapie (EVG/COBI/FTC/TDF) im Vergleichsarm fortgeführt; im Interventionsarm wurde gegenüber der bisherigen Therapie nur die nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor(NRTI)-Sockeltherapie auf FTC/TAF umgestellt; der 3. Kombinationspartner (EVG/COBI) blieb gegenüber der bisherigen Therapie identisch. Insgesamt wurden im STB-Stratum 306 Patienten in den Interventionsarm und 153 Patienten in den Vergleichsarm eingeschlossen. Die eingesetzten antiretroviralen Substanzen wurden gemäß ihrer Zulassung verabreicht.

Bei der Studie GS-US-311-1089 handelt es sich um eine aktiv kontrollierte randomisierte Studie mit antiretroviral vorbehandelten Patienten, in die virologisch supprimierte Erwachsene eingeschlossen wurden, die zuvor mit FTC/TDF und einem 3. Kombinationspartner behandelt wurden. Als 3. Kombinationspartner kamen dabei geboosterte Protease-Inhibitor [PI/b]-Regime (Boosterung mit Ritonavir: ATV/Ritonavir, Lopinavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir) oder andere Regime (EFV, Rilpivirin, Nevirapin, Raltegravir, Dolutegravir oder Maraviroc) zum Einsatz. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem bisherigen 3. Kombinationspartner (PI/b-Regime oder andere Regime), die Gabe von FTC/TAF bzw. FTC/TDF war für Patienten und Endpunkterheber verblindet.

Die NRTI-Backbone Therapien (FTC/TAF und FTC/TDF) wurden gemäß ihrer Zulassung dosiert. Gemäß der Fachinformation war die Dosierung von TAF im Interventionsarm der Studie von der Wirkstoffklasse des 3. Kombinationspartners abhängig, d.h. in der Kombination mit PI/b-Regimen lag die Dosierung bei 10 mg, in Kombination mit anderen Regimen bei 25 mg.

In die Studien GS-US-292-0109 und GS-US-311-1089 wurden überwiegend Patienten eingeschlossen, bei denen eine medizinische Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen) nicht vorlag. Somit können die Studien nur zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation liegen damit keine Daten vor und eine Bewertung des Zusatznutzens für diese Patienten ist deshalb nicht möglich.

Die Nutzenbewertung basiert primär auf den Ergebnissen der Meta-Analyse der beiden genannten Studien zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen. Für die Daten der Studie GS-US-292-0109 (STB-Stratum) wurde ein Addendum² erstellt. Aus der Bewertung der 96-Wochen-Daten der Studie GS-US-292-0109 ergeben sich in der Gesamtschau keine wesentlichen Änderungen im Vergleich zu den im Dossier vorgelegten 48-Wochen-Daten. Zudem sind aufgrund des offenen Studiendesigns der Studie GS-US-GS-US-292-0109 die 96-Wochen-Daten als potenziell hoch verzerrt anzusehen. Es werden deshalb im Beschluss nur die Ergebnisse der 48-Wochen-Daten abgebildet, da diese als aussagesicherer angesehen werden.

Die im Beschluss dargestellten Ergebnisse sind nur für die Teilpopulation der Patienten ohne Umstellungsindikation relevant.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität war das Ergebnis der Meta-Analyse statistisch nicht signifikant. Ein Zusatznutzen oder größerer Schaden von FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität

Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu AIDS-definierende Ereignisse, dem virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) und der CD4-Zellzahl vor. Die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen sind ausreichend valide Surrogatendpunkte für den Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen“.

Zur Beurteilung der Morbidität der hier zu betrachtenden HIV-infizierten Patienten wird der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“ in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Ergänzend dazu werden für die Bewertung die Ergebnisse zu den ausreichend validen Surrogatparametern „virologisches Ansprechen“ und „CD4-Zellzahl“ herangezogen.

AIDS-definierende Ereignisse

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z.B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z.B. Kaposi Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren.

Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant.

Gemäß der CDC-Definition³ des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/ μ l) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.

Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirk-

² IQWiG- Addendum - Auftrag A16-58, Version 1.0, Stand: 10.10.2016

³ CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41 (no. RR-17).

samkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird.⁴

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

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Virologisches Ansprechen

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

Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus⁵. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat.

Für das virologische Ansprechen zeigt sich in der Meta-Analyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es ist allerdings möglich, dass das Ergebnis für das virologische Ansprechen durch den verwendeten Snapshot-Algorithmus für die Auswertung des virologischen Ansprechens beeinflusst wird. Um die Robustheit des Ergebnisses aus dem Snapshot-Algorithmus zu überprüfen, werden die vorliegenden Sensitivitätsanalysen (Missing=Failure und Missing=Excluded), die ausschließlich für die Studie GS-US-311-1089 vorliegen, betrachtet. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse stellen die Resultate der primären Analyse nicht infrage.

CD4-Zellzahlen

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

Für die CD4-Zellzahl zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Ergebnisse der visuellen Analog-Skala (VAS) und des EQ-5D Fragebogens werden im Rahmen der Nutzenbewertung zur Beurteilung des Gesundheitszustandes in der Bewertungskategorie „Morbidity“ herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

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

⁵ Tabellarische Darstellung: siehe Beschluss

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich somit für den Endpunkt Morbidität kein Zusatznutzen von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36 - körperlicher Summenscore

Für den körperlichen Summenscore des SF-36 zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

SF- 36 - psychischer Summenscore

Für den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich in der Studie GS-US-311-1089 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, in der Studie GS-US-292-0109 zeigt sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von FTC/TAF. Zur Beurteilung der Relevanz des signifikanten Unterschiedes, wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges's betrachtet. Da das 95% Konfidenzintervall nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt, wird der Effekt als nicht klinisch relevant bewertet.

Ein Zusatznutzen von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie ist für die Kategorie Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurden die Studien GS-US-292-0109 und GS-US-311-1089 zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen getrennt betrachtet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien für diesen Endpunkt war aufgrund der gegenläufigen Effekte in den Studien für diesen Endpunkt nicht angebracht.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich zwar im STB-Stratum der Studie GS-US-292-0109 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von FTC/TAF. Für die Studie GS-US-311-1089 zeigte sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen.

Aus den für das STB-Stratum der Studie GS-US-292-0109 gelieferten Informationen zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen geht hervor, dass im Laufe der Studie insgesamt 2 Patienten des Stratums aus FTC/TDF-Arm die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen haben. Da die Therapieabbrüche erst spät im Therapieverlauf stattgefunden haben, wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten des STB-Stratums der Studie GS-US-292-0109 keine Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen vorlag.

Erkrankungen des Nervensystems

Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von FTC/TAF. Zudem liegt diesem Endpunkt ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Kombinationspartner vor (geboosterte Protease-Inhibitor-Regime vs. anderes Therapieregime). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse bleiben bei der Bewertung des Zusatznutzens jedoch unberücksichtigt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere UE (Grad 3-4), Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Knochenfrakturen

Für die oben genannten Endpunkte zeigen sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen zeigte sich in der Studie GS-US-292-0109 nach 96 Wochen zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von FTC/TAF, dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt anzusehen.

Der Endpunkt *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht separat betrachtet, sondern als Komponente des Endpunktes Nierenerkrankungen zusammen mit Surrogatparametern aufgeführt. Aufgrund dessen leitet der pharmazeutische Unternehmer für Nierenerkrankungen anhand von Subgruppenanalysen zu den Surrogatparametern Hinweise bzw. Belege für einen geringen Schaden von FTC/TAF ab. Jedoch kann die Validität dieser Surrogatparameter nicht nachgewiesen werden.

Für den Endpunkt *Knochenfrakturen* werden die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen nicht metaanalytisch zusammengefasst. Auf Einzelstudienebene zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.)

Fazit

In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen bei meta-analytischer Betrachtung der 48-Wochen-Daten bei dem Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von FTC/TAF feststellen. Die klinische Relevanz dieses statistisch signifikanten Ergebnisses bei dieser Patientengruppe sei dahingestellt.

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

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

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

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

In die Studien GS-US-292-0109 und 311-1089 wurden vorrangig Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen. Es ist fraglich, ob diese Therapiesituation die regelhafte Versorgung abbildet. Aus den Ergebnissen lässt sich kein Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Ein Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen ist somit nicht belegt.

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrenere) Jugendliche ab 12 Jahren

Für antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrenere) Jugendliche ab 12 Jahren ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, einer individuellen antiretroviralen 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, liegen für antiretroviral vorbehandelten, HIV-1-infizierte Jugendliche ab 12 Jahren keine Daten für Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vor.

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

Der pharmazeutische Unternehmer unterscheidet die GKV-Zielpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten. Bei den Angaben zur GKV-Zielpopulation wird nicht explizit in erwachsene und jugendliche Patienten ab 12 Jahren unterschieden. Er begründet dies mit der geringen Anzahl der Jugendliche ab 12 Jahren unter den HIV-Infizierten.

Therapienaive Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut (RKI)^{6 7 8} und unter der Annahme einer Rate von 10 % von Patienten mit einer antiretroviralen Initialtherapie aller Patienten mit einer antiretroviralen Therapie (ART)⁹ sowie konstanten Neuinfektionen geht der pharmazeutische Unternehmer von mindestens 5300 Patienten aus, die 2016 mit einer ART beginnen. Als Obergrenze bildet er die Summe aus den geschätzten 3200 Patienten, die sich in 2016 neu infiziert haben dürften und dem Pool der 13 000 diagnostizierten¹⁰, aber noch nicht mit einer ART behandelten Patienten. Ausgehend von zwei deutschen Kohortenstudien wird davon ausgegangen, dass 5,9% der Patienten Primärresistenzen gegen NRTI aufweisen^{11 12} und damit für eine Gabe von FTC/TAF nicht infrage kommen¹³. Weiterhin soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden¹³, daher wird ein Anteilswert von 0,45% angenommen¹⁴, die ebenfalls für eine Gabe FTC/TAF nicht in Betracht zu ziehen sind. Unter der Annahme, dass 86,5

⁶ Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47. Berlin: RKI; 2012. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/47_12.pdf?__blob=publicationFile

⁷ Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/45_13.pdf?__blob=publicationFile

⁸ Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 44. Berlin: RKI; 2014. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/44_14.pdf?__blob=publicationFile

⁹ Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D et al. Anzahl HIV-Infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009): eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten [Poster]. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress; 15.-18.06.2011; Hannover, Deutschland.

¹⁰ Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/45_15.pdf?__blob=publicationFile

¹¹ Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer G, Knechten H et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. *Intervirology* 2012; 55(2): 154-159.

¹² Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One* 2014; 9(5): e95956.

¹³ Gilead. Descovy Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2016 [Zugriff: 20.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

¹⁴ Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W et al. Predictors of advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease in HIV-positive persons in D:A:D [Poster]. CROI 2013; 03.-06.03.2013; Atlanta, USA.

% der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist, kommen laut pU 4295 bis 13 126 therapienaive GKV-Patienten für die Gabe von FTC/TAF infrage. Gemäß IQWiG Nutzenbewertung wird die angegebene Obergrenze der Patientenzahlen der therapienaiven Patienten herangezogen, da deren Herleitung sachgerecht ist.¹⁵

Therapieerfahrene Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Der pU schätzt auf der Basis der Angaben des RKI^{6 7 8}, dass 2016 67 100 Patienten mit einer ART behandelt werden. Zur Ermittlung einer Untergrenze geht er von einer jährlichen Umstellungsrate von 23% und somit von 15 433 Patienten aus. Von diesen Patienten weisen laut pU 12,9% eine Resistenz gegen NRTI auf.

Zudem soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden¹³, daher wird ein Anteilswert von 0,45% angenommen, die aufgrund dieser schwerwiegenden Beeinträchtigung der Nierenfunktion ebenfalls von einer möglichen Gabe von FTC/TAF auszuschließen sind. Unter der Annahme, dass 86,5 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist, kommen laut pU 11 575 bis 50 327 vorbehandelte GKV-Patienten für die Gabe von FTC/TAF infrage. Gemäß IQWiG Nutzenbewertung wird die angegebene Obergrenze der Patientenzahlen der therapieerfahrenen Patienten herangezogen, da deren Herleitung sachgerecht ist.¹⁵ Die Annahme, dass 23% der Patienten ihre Therapie wechseln ist nicht plausibel, da diese Einschränkung nicht aus der Fachinformation hervorgeht.

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 Descovy® (Wirkstoffkombination: Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. August 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004094/WC500207650.pdf

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2016).

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

Für die Kostendarstellung wurde nur die „NRTI-Backbone-Therapie“ berücksichtigt. Die jeweiligen Kombinationspartner wurden nicht dargestellt, da diese sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen.

¹⁵ IQWiG Nutzenbewertung Emtricitabin/Tenofoviralafenamid A16-30, Version 1.1, Stand: 29.09.2016

Kosten der Arzneimittel:

Es werden die Kosten, die Behandlungsdauer und der Verbrauch für das zu bewertende „NRTI-Backbone“ und die „NRTI-Backbones“ der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nach den vier Patientengruppen unterschieden, sondern zusammenfassend aufgelistet.

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren¹⁶
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene¹⁷
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren¹⁷

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid (=NRTI-Backbone)	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (= NRTI-Backbone)	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
oder				
Abacavir/Lamivudin (= NRTI-Backbone)	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid (=NRTI-Backbone)	200/10 bzw. 200/25	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			

¹⁶ Für die Patientenpopulation der therapienaiven Jugendlichen ab 12 Jahren kommt für die zweckmäßige Vergleichstherapie nur Abacavir/Lamivudin als NRTI-Backbone in Frage.

¹⁷ Für die Patientenpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren kommen für die zweckmäßige Vergleichstherapie weitere, ggf. kostengünstigere NRTI-Backbone-Alternativen in Betracht.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Emtricitabin/ Tenofovir- disoproxil (= NRTI-Backbone)	200/ 245	90	365
oder			
Abacavir/ Lamivudin (= NRTI-Backbone)	600/ 300	90	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Emtricitabin/Tenofovir- alafenamid (=NRTI-Backbone)	2454,85 €	2316,16 € [1,77 € ¹⁸ ; 136,92 € ¹⁹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil (= NRTI-Backbone)	2454,85 €	2263,18 € [1,77 € ¹⁸ ; 189,90 € ¹⁹]
oder		
Abacavir/ Lamivudin (= NRTI-Backbone)	1956,80 €	1707,08 € [1,77 € ¹⁸ ; 247,95 € ¹⁹]

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

3. Bürokratiekosten

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

¹⁸ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁹ Rabatt nach § 130a SGB V

4. **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 5. August 2015, eingegangen am 6. August 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. Oktober 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 8. Oktober 2015 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 26. Februar 2016 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Am 12. Mai 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid beim G-BA eingereicht.

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

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. August 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 20. September 2016 statt.

Mit Schreiben vom 20. September 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. Oktober 2016 übermittelt.

Am 11. Oktober 2016 wurde dem Unterausschuss Arzneimittel die neue Version (1.1)²⁰ der IQWiG-Dossierbewertung zur Kenntnis gegeben, die die vorgehende Version (1.0) ersetzt. Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung 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 25. Oktober 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. November 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

²⁰ **1.4 Änderungen im Vergleich zur Version 1.0**

Die vorliegende Version 1.1, vom 29.09.2016 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 11.08.2016. Folgende Änderung ist in Version 1.1, im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

§ Bei der zusammenfassenden Aussage zum Zusatznutzen wurde der Begriff „geringerer Nutzen“ anstelle von „höherer Schaden“ gemäß AM-NutzenV [1] verwendet. Die Angabe zum Ausmaß des höheren Schadens (beziehungsweise geringeren Nutzens) wurde dabei entfernt. Entsprechende Korrekturen wurden in den Abschnitten 2.1, 2.5.3.2, 2.7 und 4.2 vorgenommen.

Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.“

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Oktober 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Erwachsene
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2016	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive und therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren)
AG § 35a	13. September 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. September 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2016	Kenntnisnahme der neuen Version 1.1 der IQWiG-Nutzenbewertung, Stand 29.09.2016
AG § 35a	28. September 2016 18. Oktober 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens und des Addendums
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. November 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. November 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

Vom 3. November 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. November 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Emtricitabin/Tenofoviralafenamid wie folgt ergänzt:

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

Beschluss vom: 3. November 2016
In Kraft getreten am: TT. MM JJJJ
BAnz AT 27.12.2016 B1

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

Descovy wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind.¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin

in Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:

¹ Fachinformation zu Emtricitabin, Tenofoviralenafenamid (Descovy®), Stand: April 2016

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten²:

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Es liegen keine relevanten Daten vor.

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

Es liegen keine relevanten Daten vor.

- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Studien 292-0109 und 311-1089³

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (48 Wochen)	FTC/TAF + 3. Kombinationspartner		FTC/TDF + 3. Kombinationspartner		FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner) RR [95%-KI]; p-Wert
	N	Ergebnis / Ereignisanteil	N	Ergebnis / Ereignisanteil	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
292-0109	306	2 (0,7)	153	0 (0)	2,51 [0,12; 51,92];0,552
311-1089	333	1 (0,3)	330	0 (0)	2,97 [0,12; 72,72];0,504
Gesamt ^b					2,72 [0,30; 24,52];0,373
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)					
292-0109	306	5 ^c (1,6 ^c) ^d	153	4(2,6 ^c) ^d	0,63 [0,17; 2,29] ^c ; 0,512 ^e

² IQWiG - Dossierbewertung A-16-30, Version 1.1, Stand: 29.09.2016

³ Die Studien GS-US-292-0109 (292-0109) und GS-US-311-1089 (311-1089) schlossen überwiegend Patienten ein, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag (z.B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen).

						AD: 1	
311-1089	333	6 (1,8 ^c) ^d	330	3 (0,9)		1,98 [0,50;7,86] ^c ; 0,530 ^e	
Gesamt ^f						1,09 [0,35; 3,37]; 0,885	
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)							
Snapshot^g							
292-0109	306	301 (98,4)	153	149 (97,4)		1,01 [0,98; 1,04]; 0,509	
311-1089	333	314 (94,3)	330	307 (93,0)		1,01 [0,97; 1,05]; 0,504	
Gesamt ^b						1,01 [0,99; 1,04]; 0,353	
Missing = Failure^h							
292-0109	306	k.A.	153	k.A.		k.A.	
311-1089	333	319 (95,8)	330	314 (95,2)		1,01 [0,97;1,04] ^c ; 0,753 ^e	
Gesamt ^b						k.A.	
Missing = Excluded^h							
292-0109	306	k.A.	153	k.A.		k.A.	
311-1089	319	319 (100)	319	314 (98,4)		1,02 [1,00; 1,03] ^c ;0,026 ^e AD: 1,6 %	
Gesamt ^b						k.A.	
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	FTC/TAF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TDF + 3. Kombinations- partner ^a		FTC/TAF FTC/TDF (3. Kombinationspartner ^a) vs.		
Veränderung der CD4-Zellzahl (Anzahl/μl)							
	Nⁱ	Werte Stu- dien- be- ginn MW (SD)	Ände- rung Stu- die- nende MW^j (SD)	Nⁱ	Werte Stu- dien- be- ginn MW (SD)	Ände- rung Stu- dien- ende MW^j (SD)	MD [95%-KI]; p-Wert
292-0109	306	727 (281,2)	26 (178,1)	153	717 (252,9)	34 (169,3)	-8,00 [-41,43; 25,43]; 0,639
311-1089	333	691 (272,6)	13 (173,1)	330	667 (272,3)	19 (152,3)	-6,00 [-30,81; 18,81]; 0,636
Gesamt ^b							-6,71 [-26,64; 13,21]; 0,509
EQ-5D VAS^k							
292-0109	276	86,7 (12,81)	0,4 (12,19) ^l	135	86,7 (12,29)	1,1 (14,46) ^l	-0,70 [-3,53; 2,13] ^l ; 0,628

311-1089	297	85 (12,30)	-1,5 (13,77) ^l	296	85,9 (13,48)	0,4 (11,62) ^l	-1,90 [-3,95; 0,15] ^l ; 0,069
Gesamt ^b							-1,49 [-3,15; 0,17] ^l ; 0,079
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF - 36							
<i>körperlicher Summenscore^k</i>							
292-0109	288	55,0 (6,2)	-0,2 (6,07) ^l	144	54,9 (6,64)	0,4 (7,41) ^l	-0,60 [-2,00; 0,80] ^l ; 0,401
311-1089	315	52,2 (8,52)	-0,8 (7,11) ^l	311	52,6 (8,13)	0,0 (5,84) ^l	-0,80 [-1,82; 0,22] ^l ; 0,124
Gesamt ^b							-0,73 [-1,55; 0,09] ^l ; 0,082
<i>psychischer Summenscore^l</i>							
292-0109	288	51,3 (9,06)	0,1 (8,69) ^l	144	51,8 (9,40)	-2,4 (8,94) ^l	2,50 [0,73; 4,27] ^f ; 0,006
							Hedges'g: 0,28 [0,08; 0,49]
311-1089	315	50,7 (9,50)	-1,9 (9,58) ^l	311	51,2 (9,77)	-2,1 (9,57) ^l	0,20 [-1,30; 1,70] ^l ; 0,794
Gesamt ^b							Heterogenität: I ² = 73,5 %; p = 0,052
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	FTC/TAF + 3. Kombi- nationspartner		FTC/TDF + 3. Kombi- nationspartner		FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner)		
	N	Ergebnis / Ereignisanteil	N	Ergebnis / Er- eignisanteil	RR [95%-KI]; p-Wert ^a		
Nebenwirkungen							
Gesamtrate UE							
292-0109	306	263 (85,9)		153	129 (84,3)		-
311-1089	333	281 (84,4)		330	262 (79,4)		-
SUE							
292-0109	306	18 (5,9)		153	10 (6,5)		0,90 [0,43; 1,90] ^l ; 0,783
311-1089	333	18 (5,4)		330	14 (4,2)		1,27 [0,64; 2,52] ^l ; 0,486
Gesamt ^b							1,09 [0,66; 1,80] ^l ; 0,742
UE Schweregrad 3 und 4^m							
292-0109	306	25 (8,2)		153	16 (10,5)		0,78 [0,43; 1,42] ^l ; 0,418
311-1089	333	17 (5,1)		330	12 (3,6)		1,40 [0,68; 2,89] ^l ;

					0,358
Gesamt ^b					1,01 [0,57; 1,79]; 0,975
Abbruch wegen UE^p					
292-0109	306	0 (0)	153	2 (1,3)	- ⁿ ; 0,046 ^e
311-1089	333	7 (2,1)	330	3 (0,9)	2,31 [0,60; 8,87]; 0,248 ^e
Erkrankung des Nervensystems (SOC)					
292-0109	306	60 (19,6)	153	18 (11,8)	1,67 [1,02; 2,72]; 0,041 AD: 7,8 %
311-1089	333	58 (17,4)	330	40 (12,1)	1,44 [0,99; 2,09]; 0,057
Gesamt ^b					1,52 [1,13; 2,04]; 0,006
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
292-0109	306	46 (15,0)	153	33 (21,6)	0,70 [0,47; 1,04]; 0,079
311-1089	333	27 (8,1)	330	31 (9,4)	0,86 [0,53; 1,41]; 0,558
Gesamt ^b					0,76 [0,56; 1,04]; 0,084
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
292-0109	306	45 (14,7)	153	27 (17,6)	0,83 [0,54; 1,29]; 0,412
311-1089	333	46 (13,8)	330	47 (14,2)	0,97 [0,67; 1,41]; 0,874
Gesamt ^b					0,91 [0,68; 1,21]; 0,512
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
292-0109	306	101 (33,0)	153	41 (26,8)	1,23 [0,91; 1,67]; 0,183
311-1089	333	90 (27,0)	330	90 (27,3)	0,99 [0,77; 1,27]; 0,943
Gesamt ^b					1,08 [0,88; 1,34]; 0,451
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
292-0109	306	30 (9,8)	153	15 (9,8)	1,00 [0,56; 1,80]; >0,999
311-1089	333	19 (5,7)	330	16 (4,8)	1,18 [0,62; 2,25]; 0,622
Gesamt ^b					1,08 [0,70; 1,66]; 0,740
Knochenfrakturen^p (SOC)					

292-0109	306	8 (2,6)	153	1 (0,7)	4,00 [0,50; 31,69]; 0,156 ^e
311-1089	333	1 (0,3)	330	2 (0,6)	0,50 [0,05; 5,44]; 0,602 ^e

Ergebnisse aus den Studien 292-0109 und 311-1089, RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a).

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz (Angabe nur bei signifikanten Unterschieden); AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CDC: Centers of Disease Control and Prevention; CD4: Cluster of Differentiation 4; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ1); HLG: High Level Group Term; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; M = E: Missing = Excluded; M = F: Missing = Failure; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SF-36: Health Survey Short Form 36; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus

a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden

b: berechnet aus Meta-Analyse

c: Berechnung durch IQWiG

d: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers abweichend (siehe auch Abschnitt 2.8.2.4.3 Modul 4A des pharmazeutischen Unternehmers.

e: Berechnung durch IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.]

f: Berechnung durch IQWiG aus Meta-Analyse

g: berechnet mit FDA-Snapshot-Algorithmus, primäre Analyse des pU. Auswertungszeitfenster für die Analyse: Tag 294 bis 377; liegen innerhalb des Zeitfensters Ergebnisse aus mehreren Proben vor, dann ist der letzte gemessene Wert relevant [Food and Drug Administration. Guidance for industry: human immunodeficiency virus-1 infection; developing antiretroviral drugs for treatment [online]. 11.2015 [Zugriff: 13.07.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf>.]

h: Auswertungsfenster für die Analyse: Woche 48 ± 6 Wochen. Anhand anderer Zulassungsverfahren im Indikationsgebiet [Food and Drug Administration. Viread: statistical review and evaluation; clinical studies [online]. 18.07.2011 [Zugriff: 13.07.2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM292365.pdf>.] ist zu vermuten, dass bei den Algorithmen M = E und M = F im Gegensatz zum Snapshot-Algorithmus beim Vorliegen von mehreren Messungen innerhalb des Auswertungsfensters derjenige Wert relevant ist, der näher an der Woche 48 liegt. Eine genaue Beschreibung der Algorithmen fehlt in den Studienunterlagen.

i: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

j: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population

k: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand beziehungsweise eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität

l: ohne Ersetzung fehlender Werte

m: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“

n: Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar

p: Die Effektrichtung in diesem Endpunkt ist in den Studien gegenläufig. Es erfolgt keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt.

- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren
Es liegen keine Daten vor.

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

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene und
b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren
ca. 13 000 Patienten
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und
d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren
ca. 50 000 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 Descovy® (Wirkstoffkombination: Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. August 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004094/WC500207650.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten⁴:

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren⁵
c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsenen⁶
d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren⁶

⁴ Es werden nur die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende „NRTI-Backbone“ und die „NRTI-Backbones“ der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt.

⁵ Für die Patientenpopulation der therapienaiven Jugendlichen ab 12 Jahren kommt für die zweckmäßige Vergleichstherapie nur Abacavir/Lamivudin als NRTI-Backbone in Frage.

⁶ Für die Patientenpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren kommen für die zweckmäßige Vergleichstherapie weitere, ggf. kostengünstigere NRTI-Backbone-Alternativen in Betracht.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (=NRTI-Backbone)	9.393,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (=NRTI-Backbone)	9.178,45 €
bzw.	
Abacavir/Lamivudin (=NRTI-Backbone)	6.923,16 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.10.2016)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. November 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 3. November 2016

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 (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid**

Vom 3. November 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. November 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 (BANz AT 12.12.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wie folgt ergänzt:

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

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

Descovy wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind.¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin

in Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

¹ Fachinformation zu Emtricitabin, Tenofoviralfenamid (Descovy®), Stand: April 2016



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten²:

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

Es liegen keine relevanten Daten vor.

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

Es liegen keine relevanten Daten vor.

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

Studien 292-0109 und 311-1089³

Endpunktkategorie Endpunkt Studie (48 Wochen)	FTC/TAF + 3. Kombinationspartner		FTC/TDF + 3. Kombinationspartner		FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner)
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
292-0109	306	2 (0,7)	153	0 (0)	2,51 [0,12; 51,92]; 0,552
311-1089	333	1 (0,3)	330	0 (0)	2,97 [0,12; 72,72]; 0,504
Gesamt ^b					2,72 [0,30; 24,52]; 0,373
Morbidität					
AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C)					
292-0109	306	5 ^c (1,6 ^d)	153	4 (2,6 ^d)	0,63 [0,17; 2,29] ^f ; 0,512 ^e AD: 1
311-1089	333	6 (1,8 ^d)	330	3 (0,9)	1,98 [0,50; 7,86] ^f ; 0,530 ^e
Gesamt ^f					1,09 [0,35; 3,37]; 0,885
Virologisches Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml)					
Snapshot^g					
292-0109	306	301 (98,4)	153	149 (97,4)	1,01 [0,98; 1,04]; 0,509
311-1089	333	314 (94,3)	330	307 (93,0)	1,01 [0,97; 1,05]; 0,504
Gesamt ^b					1,01 [0,99; 1,04]; 0,353
Missing = Failure^h					
292-0109	306	k. A.	153	k. A.	k. A.
311-1089	333	319 (95,8)	330	314 (95,2)	1,01 [0,97; 1,04] ^f ; 0,753 ^e
Gesamt ^b					k. A.
Missing = Excluded^h					
292-0109	306	k. A.	153	k. A.	k. A.

² IQWiG-Dossierbewertung A-16-30, Version 1.1, Stand: 29. September 2016

³ Die Studien GS-US-292-0109 (292-0109) und GS-US-311-1089 (311-1089) schlossen überwiegend Patienten ein, bei denen keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorlag (z. B. aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen).



Endpunktkategorie Endpunkt Studie (48 Wochen)	FTC/TAF + 3. Kombinationspartner		FTC/TDF + 3. Kombinationspartner		FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner)
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	
311-1089	319	319 (100)	319	314 (98,4)	1,02 [1,00; 1,03] ^f ; 0,026 ^e AD: 1,6 %
Gesamt ^b					k. A.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	FTC/TAF + 3. Kombinationspartner ^a			FTC/TDF + 3. Kombinationspartner ^a			FTC/TAF vs. FTC/TDF (3. Kombinationspartner ^a)
Veränderung der CD4-Zellzahl (Anzahl/ μ l)							
	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^j (SD)	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^j (SD)	MD [95%-KI]; p-Wert
292-0109	306	727 (281,2)	26 (178,1)	153	717 (252,9)	34 (169,3)	-8,00 [-41,43; 25,43]; 0,639
311-1089	333	691 (272,6)	13 (173,1)	330	667 (272,3)	19 (152,3)	-6,00 [-30,81; 18,81]; 0,636
Gesamt ^b							-6,71 [-26,64; 13,21]; 0,509

EQ-5D VAS^k

292-0109	276	86,7 (12,81)	0,4 (12,19) ^l	135	86,7 (12,29)	1,1 (14,46) ^l	-0,70 [-3,53; 2,13] ^l ; 0,628
311-1089	297	85 (12,30)	-1,5 (13,77) ^l	296	85,9 (13,48)	0,4 (11,62) ^l	-1,90 [-3,95; 0,15] ^l ; 0,069
Gesamt ^b							-1,49 [-3,15; 0,17] ^l ; 0,079

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

körperlicher Summenscore^k

292-0109	288	55,0 (6,2)	-0,2 (6,07) ^l	144	54,9 (6,64)	0,4 (7,41) ^l	-0,60 [-2,00; 0,80] ^l ; 0,401
311-1089	315	52,2 (8,52)	-0,8 (7,11) ^l	311	52,6 (8,13)	0,0 (5,84) ^l	-0,80 [-1,82; 0,22] ^l ; 0,124
Gesamt ^b							-0,73 [-1,55; 0,09]; 0,082

psychischer Summenscore^l

292-0109	288	51,3 (9,06)	0,1 (8,69) ^l	144	51,8 (9,40)	-2,4 (8,94) ^l	2,50 [0,73; 4,27] ^l ; 0,006
							Hedges ^g : 0,28 [0,08; 0,49]
311-1089	315	50,7 (9,50)	-1,9 (9,58) ^l	311	51,2 (9,77)	-2,1 (9,57) ^l	0,20 [-1,30; 1,70] ^l ; 0,794
Gesamt ^b							Heterogenität: $I^2 = 73,5 %$; $p = 0,052$



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	FTC/TAF + 3. Kombinationspartner		FTC/TDF + 3. Kombinationspartner		FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner)
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	
Nebenwirkungen					
Gesamtrate UE					
292-0109	306	263 (85,9)	153	129 (84,3)	–
311-1089	333	281 (84,4)	330	262 (79,4)	–
SUE					
292-0109	306	18 (5,9)	153	10 (6,5)	0,90 [0,43; 1,90]; 0,783
311-1089	333	18 (5,4)	330	14 (4,2)	1,27 [0,64; 2,52]; 0,486
Gesamt ^b					1,09 [0,66; 1,80]; 0,742
UE Schweregrad 3 und 4^m					
292-0109	306	25 (8,2)	153	16 (10,5)	0,78 [0,43; 1,42]; 0,418
311-1089	333	17 (5,1)	330	12 (3,6)	1,40 [0,68; 2,89]; 0,358
Gesamt ^b					1,01 [0,57; 1,79]; 0,975
Abbruch wegen UE^p					
292-0109	306	0 (0)	153	2 (1,3)	– ⁿ ; 0,046 ^e
311-1089	333	7 (2,1)	330	3 (0,9)	2,31 [0,60; 8,87]; 0,248 ^e
Erkrankung des Nervensystems (SOC)					
292-0109	306	60 (19,6)	153	18 (11,8)	1,67 [1,02; 2,72]; 0,041 AD: 7,8 %
311-1089	333	58 (17,4)	330	40 (12,1)	1,44 [0,99; 2,09]; 0,057
Gesamt ^b					1,52 [1,13; 2,04]; 0,006
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
292-0109	306	46 (15,0)	153	33 (21,6)	0,70 [0,47; 1,04]; 0,079
311-1089	333	27 (8,1)	330	31 (9,4)	0,86 [0,53; 1,41]; 0,558
Gesamt ^b					0,76 [0,56; 1,04]; 0,084
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC)					
292-0109	306	45 (14,7)	153	27 (17,6)	0,83 [0,54; 1,29]; 0,412
311-1089	333	46 (13,8)	330	47 (14,2)	0,97 [0,67; 1,41]; 0,874



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	FTC/TAF + 3. Kombinationspartner		FTC/TDF + 3. Kombinationspartner		FTC/TAF vs. FTC/TDF (+ 3. Kombinationspartner)
	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	N	Ergebnis/ Ereignisanteil	
Gesamt ^b					0,91 [0,68; 1,21]; 0,512
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
292-0109	306	101 (33,0)	153	41 (26,8)	1,23 [0,91; 1,67]; 0,183
311-1089	333	90 (27,0)	330	90 (27,3)	0,99 [0,77; 1,27]; 0,943
Gesamt ^b					1,08 [0,88; 1,34]; 0,451
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
292-0109	306	30 (9,8)	153	15 (9,8)	1,00 [0,56; 1,80]; > 0,999
311-1089	333	19 (5,7)	330	16 (4,8)	1,18 [0,62; 2,25]; 0,622
Gesamt ^b					1,08 [0,70; 1,66]; 0,740
Knochenfrakturen^p (SOC)					
292-0109	306	8 (2,6)	153	1 (0,7)	4,00 [0,50; 31,69]; 0,156 ^e
311-1089	333	1 (0,3)	330	2 (0,6)	0,50 [0,05; 5,44]; 0,602 ^e

Ergebnisse aus den Studien 292-0109 und 311-1089, RCT, direkter Vergleich: vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation, FTC/TAF + 3. Kombinationspartner^a vs. Fortführung der bisherigen Therapie (FTC/TDF + 3. Kombinationspartner^a).

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz (Angabe nur bei signifikanten Unterschieden); AIDS: erworbenes Immundefektsyndrom; CDC: Centers of Disease Control and Prevention; CD4: Cluster of Differentiation 4; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus (Typ1); HLTG: High Level Group Term; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; M = E: Missing = Excluded; M = F: Missing = Failure; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SF-36: Health Survey Short Form 36; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofovidisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala; vs.: versus

- a: unterschiedliche 3. Kombinationspartner, die in beiden Armen fortgeführt werden
- b: berechnet aus Meta-Analyse
- c: Berechnung durch IQWiG
- d: Angaben des pharmazeutischen Unternehmers abweichend (siehe auch Abschnitt 2.8.2.4.3 Modul 4A des pharmazeutischen Unternehmers)
- e: Berechnung durch IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [Marlin Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.])
- f: Berechnung durch IQWiG aus Meta-Analyse
- g: berechnet mit FDA-Snapshot-Algorithmus, primäre Analyse des pU. Auswertungszeitfenster für die Analyse: Tag 294 bis 377; liegen innerhalb des Zeitfensters Ergebnisse aus mehreren Proben vor, dann ist der letzte gemessene Wert relevant [Food and Drug Administration. Guidance for industry: human immunodeficiency virus-1 infection; developing antiretroviral drugs for treatment [online]. 11.2015 [Zugriff: 13. Juli 2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM355128.pdf>]
- h: Auswertungszeitfenster für die Analyse: Woche 48 ± 6 Wochen. Anhand anderer Zulassungsverfahren im Indikationsgebiet [Food and Drug Administration. Viread: statistical review and evaluation; clinical studies [online]. 18. Juli 2011 [Zugriff: 13. Juli 2016]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM292385.pdf>] ist zu vermuten, dass bei den Algorithmen M = E und M = F im Gegensatz zum Snapshot-Algorithmus beim Vorliegen von mehreren Messungen innerhalb des Auswertungszeitfensters derjenige Wert relevant ist, der näher an der Woche 48 liegt. Eine genaue Beschreibung der Algorithmen fehlt in den Studienunterlagen.
- i: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- j: wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population
- k: höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand beziehungsweise eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität
- l: ohne Ersetzung fehlender Werte
- m: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“
- n: Effektschätzer und 95 %-KI nicht sinnvoll interpretierbar
- p: Die Effektrichtung in diesem Endpunkt ist in den Studien gegenläufig. Es erfolgt keine Meta-Analyse für diesen Endpunkt.

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

Es liegen keine Daten vor.



- 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 - a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene und
 - b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren
ca. 13 000 Patienten
 - c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene und
 - d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren
ca. 50 000 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 Descovy® (Wirkstoffkombination: Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. August 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004094/WC500207650.pdf

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten⁴:

- a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene
- b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren⁵
- c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsenen⁶
- d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren⁶

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (= NRTI-Backbone)	9 393,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (= NRTI-Backbone)	9 178,45 €
bzw.	
Abacavir/Lamivudin (= NRTI-Backbone)	6 923,16 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2016)

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 3. November 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 3. November 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

⁴ Es werden nur die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende „NRTI-Backbone“ und die „NRTI-Backbones“ der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt.

⁵ Für die Patientenpopulation der therapienaiven Jugendlichen ab 12 Jahren kommt für die zweckmäßige Vergleichstherapie nur Abacavir/Lamivudin als NRTI-Backbone in Frage.

⁶ Für die Patientenpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren kommen für die zweckmäßige Vergleichstherapie weitere, gegebenenfalls kostengünstigere NRTI-Backbone-Alternativen in Betracht.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. Mai 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Emtricitabin/Tenofoviralfenamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. August 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das Addendum des IQWiG wurde am 3. November 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

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



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.08.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.09.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-05-15-D-228)

- [Modul 1 \(233,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1469/2016-05-15_Modul1_Emtricitabin-Tenofoviralafenamid.pdf)
- [Modul 2 \(353,2 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1470/2016-05-15_Modul2_Emtricitabin-Tenofoviralafenamid.pdf)
- [Modul 3 \(1,3 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1471/2016-05-15_Modul3A_Emtricitabin-Tenofoviralafenamid.pdf)
- [Modul 4 \(37,7 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1472/2016-05-15_Modul4A_Emtricitabin-Tenofoviralafenamid.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(2,1 MB, PDF\)](#)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1474/2016-05-15_D-228_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_Info-zVT.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Emtricitabin (FTC)/ Tenofoviralfenamidfumarat (TAF) (Descovy®)

Descovy wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen für therapie-naive Patienten ist:

- 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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen ab 12 Jahren für therapie-naive Patienten ist:

- Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendliche ab 12 Jahren für therapieerfahrene Patienten ist:

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

Stand der Information: Mai 2016

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.08.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(823,0 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1473/2016-05-15_D-228_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.09.2016
- Mündliche Anhörung: 20.09.2016
Bitte melden Sie sich bis zum 12.09.2016 [per E-Mail](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage_schriftl-Stellungnahme.doc)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage_schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.09.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>
(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Emtricitabin%2FTenofoviralfenamid%20-%202016-05-15-D-228>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Emtricitabin/Tenofoviralfenamid - 2016-05-15-D-228*). 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 20.09.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 12.09.2016 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist

versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 20.09.2016 um 10:00 Uhr Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 20.09.2016

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	05.09.2016
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	26.08.2016
MSD Sharp & Dohme GmbH	30.08.2016
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	30.08.2016
ViiV Healthcare	01.09.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.09.2016
Deutschen AIDS Gesellschaft	05.09.2016
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	05.09.2016
Janssen-Cilag GmbH	05.09.2016

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Kandlbinder, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wernsdörfer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dransfeld, Fr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Togan, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwedler, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Funke, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Becker, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hülsenbeck, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Baierl, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
ViiV Healthcare						
Herrmann, Fr. Dr. med.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Jansen, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutschen AIDS Gesellschaft						
Behrens, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)						
Christensen, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Kleining, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kempkens, Fr. 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 Gilead Sciences GmbH

Datum	5. September 2016
Stellungnahme zu	Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Descovy®)
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><u>Nutzenbewertung von FTC/TAF</u></p> <p>Um eine individuell optimale Therapie für Patienten lebenslang sicherzustellen, ist eine Bandbreite verschiedener Therapiealternativen notwendig, die insbesondere bei den nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) nicht gegeben ist: So erhalten insgesamt etwa 90% aller antiretroviral behandelten Patienten einen NRTI – dem gegenüber stehen gerade aus dieser Substanzklasse derzeit nur wenige Substanzen zur Verfügung [1-3]. Dabei wird der NRTI-Backbone Emtricitabin (FTC)/ Tenofoviridisoproxil (TDF) derzeit in allen relevanten Leitlinien für die Initialtherapie bevorzugt empfohlen [1-10] und insgesamt bei einer Vielzahl der antiretroviral behandelten Patienten eingesetzt; der im Grunde einzige wirklich klinisch relevante, weil therapielimitierende Nachteil der Kombination liegt im renalen und ossären Sicherheitsprofil von TDF [11-13].</p> <p>Tenofovirafenamid (TAF) ist eine patientenrelevante, auf TDF basierende Neuentwicklung mit einem speziell im Hinblick auf Niere und Knochen deutlich verbesserten Sicherheitsprofil. TAF ist ebenso wie TDF ein Prodrug der intrazellulär wirksamen Substanz Tenofovir (TFV), wird jedoch im Gegensatz zu TDF nicht im Plasma, sondern erst nach der Aufnahme in die CD4-Zielzellen in die eigentliche Wirksubstanz TFV umgewandelt; aufgrund dessen sind systemische Plasma-Spiegel von freiem TFV unter TAF um nahezu 90% geringer als unter TDF. Die zielgerichtete Formulierung von TAF ermöglicht eine deutlich niedrigere Dosierung, geringere Substanzexposition und potentiell weniger systemische Nebenwirkungen. Vor allem aber wird TAF im Gegensatz zu TFV nicht aktiv in die Tubuluszellen transportiert – renale Nebenwirkun-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Es wird auf die jeweilige Kommentierung zu den speziellen Aspekten verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gen wie unter TDF sind unter TAF insofern kaum zu erwarten. Die spezielle Pharmakokinetik der TAF-Formulierung führt somit zu einem – bei mindestens gleich guter Wirksamkeit – renal und ossär wesentlich verbesserten (Langzeit-)Nebenwirkungsprofil [14].</p> <p>Die klinische Relevanz des im Vergleich zu TDF deutlich verbesserten Verträglichkeitsprofils von TAF zeigt sich nicht nur im bereits jetzt breiten klinischen Einsatz, sondern auch deutlich in den Leitlinien-Empfehlungen: So wurde TAF umgehend in alle seit TAF-Zulassung aktualisierten nationalen und internationalen Leitlinien-Empfehlungen implementiert (Tabelle 1). In den im Dezember 2015 aktualisierten Deutsch-Österreichischen Leitlinien wurde das erste TAF-haltige Produkt EVG/COBI/FTC/TAF direkt in die bevorzugte Empfehlung aufgenommen und das analoge TDF-haltige Regime EVG/COBI/FTC/TDF mit Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF in die alternative Empfehlung herabgestuft [1], und auch in den Empfehlungen der im Juli 2016 aktualisierten Leitlinien der International Antiviral Society (IAS) wurde TDF direkt durch TAF ersetzt [15]. In den DHHS-Leitlinien, den spanischen Leitlinien der GESIDA, den italienischen und holländischen Leitlinien und dem Interim-Update der BHIVA-Leitlinien wird TAF ebenfalls bereits bevorzugt empfohlen [3, 4, 6, 8, 10].</p> <p>Die renalen und ossären Vorteile von TAF im Vergleich zu TDF zeigen sich auch in den im Dossier vorgelegten Daten sowohl bei den nicht-vorbehandelten als auch bei den vorbehandelten Patienten; dessen ungeachtet hält das IQWiG hier einen Zusatznutzen für die nicht-vorbehandelten Patienten sowie die vorbehandelten Patienten mit Umstellungsindikation für nicht belegt, und konstatiert für die Population der vorbehandelten Patienten ohne Umstellungsindikation einen geringeren Nutzen.</p> <p>Bei den nicht-vorbehandelten Patienten hat das IQWiG die umfassend</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begründete Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) nicht akzeptiert und damit die gesamte vorgelegte klinische Evidenz aus drei randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, internationalen Studien mit nahezu 2.000 Patienten aus formalen Gründen nicht berücksichtigt, obwohl eine Nutzenbewertung der zu bewertenden Substanz auf Basis der vorgelegten Daten möglich gewesen wäre.</p> <p>Bei den vorbehandelten Patienten hat das IQWiG aufgrund einer milden und darüber hinaus generell sehr häufigen Nebenwirkung wie Kopfschmerzen einen „geringeren Nutzen“ konstatiert, dies darüber hinaus vor dem Hintergrund, dass Nebenwirkungen nach Umstellung normal und erwartbar, dem eigentlichen Umstellungsziel jedoch schlussendlich untergeordnet sind. Die im Dossier vorgelegten und sowohl in Fachkreisen als auch von Zulassungsbehörden anerkannten Surrogatparameter wurden nicht berücksichtigt, und damit die erheblichen Vorteile von FTC/TAF gegenüber der zVT nicht bewertet und gewürdigt. Dabei sind gerade Proteinurie und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) weltweit anerkannte und breit akzeptierte Surrogate für die Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium, eines Nierenversagens, von kardiovaskulären Erkrankungen sowie für die Gesamtmortalität; dies ist gerade bei den chronisch HIV-Infizierten, die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine höhere Inzidenz von Nierenerkrankungen aufweisen, von besonderer Bedeutung. Gerade im Bereich der Niere können klinische Endpunkte zwar grundsätzlich erfasst werden, allerdings bilden diese Endpunkte die klinisch asymptomatischen, jedoch prognostisch relevanten frühen Stadien der chronischen Nierenerkrankung (chronic kidney disease; CKD) nicht ab. Entsprechend ist die Früherkennung von Nierenerkrankungen ausschließlich durch die zusätzliche Berücksichtigung renaler Surrogate möglich, und Proteinurie und eGFR sind die primären diagnostischen und vor allem auch definitorischen Parameter für die Früherkennung einer CKD. Klinische End-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>punkt-Studien sind im Hinblick auf die Niere im Grunde nicht möglich, weil unethisch und hinsichtlich der Studiendauer und Patientenzahl nicht praktikabel. Dabei ist speziell bei den renalen Surrogaten grundsätzlich die Frage zu stellen, ob Proteinurie und eGFR nicht per se gleichzeitig auch als klinische Endpunkte betrachtet werden müssen: Aufgrund der Tatsache, dass Nierenerkrankungen bis in die späten Stadien asymptomatisch sind, werden viele klinische Nierenerkrankungen allein über Surrogate definiert und diagnostiziert. Damit ist das Erreichen der entsprechenden definierten Surrogat-Messwerte gleichbedeutend mit dem Erreichen des klinischen Endpunkts, was in logischer Konsequenz bedeutet, dass ein Therapieeffekt auf das Surrogat per se gleichbedeutend mit einem Therapieeffekt auf den per Surrogat-definierten klinischen Endpunkt ist.</p> <p>Somit wirft die vorliegende Nutzenbewertung erneut Fragen zu Bewertungsmethodik und Surrogatparametern auf: So stellt sich zum einen die Frage nach dem angemessenen Maß an Rigidität bei der Umsetzung der Bewertungsmethodik bei Abweichungen von der zVT, und zum anderen stellt sich die Frage nach der klinischen Bedeutung, respektive Patientenrelevanz von Surrogaten in chronischen Indikationen – dies insbesondere bei den breit anerkannten renalen Surrogatparametern, die nicht nur Surrogat, sondern gleichzeitig auch klinische Endpunkte darstellen.</p>	
<p><u>Morbiditätsendpunkte im Bereich HIV</u></p> <p>Die klare Korrelation zwischen den Surrogat-Parametern CD4-Zellzahl und Viruslast und den entsprechenden Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkten ist in klinischen Studien vielfach validiert worden [16, 17]; entsprechend werden Zulassungsstudien im HIV-Bereich seit 1997 ausnahmslos unter Verwendung der Surrogate durchgeführt. Klinische</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen und auf die Kommentierung unter „Stellungnahme zu spezifischen Aspekten“ verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkt-Studien sind vor dem Hintergrund der heute verfügbaren anti-retroviralen Therapien kaum mehr möglich: Zum einen ist es ethisch nicht vertretbar, einen Patienten bis zu einem klinischen Ereignis auf einem Regime zu belassen, wenn dies durch eine Therapieumstellung verhindert werden könnte, zum anderen stellen sowohl die erforderliche Studiendauer als auch die notwendige Patientenzahl praktische Hindernisse dar. Das IQWiG selbst bestätigt die Validität der Surrogatparameter wie folgt [18]:</p> <p><i>„Eine fundierte wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dieser Frage findet sich in einer Arbeit von Michael D. Hughes 2005 [...]. Dort ist die Vorhersagefähigkeit von Effekten bezüglich der CD4-Zellzahl auf Effekte bezüglich des kombinierten Endpunktes „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“ dargestellt. Es zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation auf Effektebene, so dass auch die CD4-Zellzahl als ausreichend valider Surrogatendpunkt eingestuft werden kann.“</i></p> <p>Die Bedeutung von Viruslast und CD4-Zellzahl als Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet ist also grundsätzlich unbestritten und der primäre Endpunkt „Virologisches Ansprechen“ wird ebenso wie das immunologische Ansprechen, operationalisiert als Veränderung der CD4-Zellzahl, in der Gesamtschau als ausreichend valider Surrogatparameter für den kombinierten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen/ Tod“ eingeschätzt.</p> <p>Entsprechend der vorliegenden Evidenz zur Validität der Surrogate empfiehlt die EMA zwar die Erhebung und Dokumentation von klinischen Outcomes wie AIDS-definierenden Ereignissen (CDC Klasse C) in klinischen Studien – dies unter <u>explizitem</u> Ausschluss des Abfalls der CD4-Zellzahl [19]:</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>“The occurrence of HIV-related clinical events, including AIDS-defining conditions, should always be detailed in clinical study reports. The CDC criteria of 1993, excluding CD4 T-cell count as an AIDS-defining event, should apply.”</i></p> <p>Der klar empfohlene Wirksamkeitsendpunkt in Studien ist jedoch die Viruslast [19]:</p> <p><i>„The suppression of HIV replication is an established surrogate endpoint for clinical benefit, maintained immune status and durability of the virological response by preventing the selection of resistant variants. [...] the proportion of subjects that achieves and maintains suppression of the plasma viral load to below the limit of quantification (<LLOQ of the HIV-RNA assay used) is the preferred primary efficacy outcome measure.“</i></p> <p>AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) umfassen eine heterogene Gruppe 26 verschiedener Diagnosen, die einzig dadurch gekennzeichnet sind, dass sie in Folge der erworbenen Immunschwäche (Acquired Immune Deficiency) gehäuft vorkommen; bestimmte Erkrankungen sind entsprechend auch nur bei chronischem Verlauf als AIDS-definierend anzusehen (Herpes- und Kryptosporidien-Infektionen) [20]. Die eigentliche Zielsetzung des Klassifizierungssystems des CDC ist dabei primär die strukturierte Dokumentation nach Stadien der HIV-Infektion, sprich die epidemiologische Erfassung von AIDS-Erkrankungen.</p> <p>Anders als bei Nebenwirkungen lautet die Grundfragestellung bei AIDS-definierenden Ereignissen nicht, ob diese Ereignisse durch eine spezielle Substanzkombination <u>induziert</u> werden, sondern ob die betreffenden Ereignisse mit einer antiretroviralen Therapie zu <u>verhindern</u> sind – dies infolge der Suppression der Viruslast und konsekutiver Immunrekonsti-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tution. Ziel einer antiretroviralen Therapie ist entsprechend nicht nur die Verhinderung, sondern auch die Behandlung AIDS-definierender Ereignisse, die Leitlinien-gemäß eine klare Indikation für eine antiretrovirale Therapie darstellen [1].</p> <p>Grundsätzlich zu unterscheiden ist zwischen AIDS-definierenden Ereignissen, die als Folge der Immunschwäche auftreten, und AIDS-definierenden Ereignissen, die innerhalb der ersten Monate nach Beginn einer wirksamen antiretroviralen Therapie vorkommen.</p> <p>Bei früh nach Therapiebeginn auftretenden AIDS-definierenden Ereignissen sind zwei Faktoren zu berücksichtigen: Zum einen können AIDS-definierende Ereignisse in Folge der Immunrekonstitution auftreten: Diese Ereignisse sind als Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) beschrieben [21] und treten mit einer geschätzten Inzidenz von etwa 13% auf [22]. Das IRIS ist definiert als eine „Verschlechterung eines infektiösen oder inflammatorischen Geschehens, das in zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn einer antiretroviralen Therapie und der Erholung des Immunsystems steht“. Kriterien für ein IRIS sind ein Abfall der Viruslast von mindestens einer Log-Stufe und die fehlende Erklärbarkeit der Symptomatik (erwarteter Verlauf einer bestehenden Infektion, Nebenwirkungen, Therapieversagen oder Nicht-Adhärenz). Zu unterscheiden sind dabei vorbestehende subklinische Infektionen (die unter antiretroviraler Therapie demaskiert werden) von bereits zu Beginn der Therapie klinisch evidenten Infektionen (die sich unter Therapie paradoxerweise verschlechtern). Bewertungserschwerend kommt hinzu, dass es keine einheitliche Definition im Sinne eines „Cut-Offs“ bezüglich des Zeitraums gibt, innerhalb dessen ein Ereignis als Folge eines IRIS zu interpretieren ist, das zudem symptom-spezifisch unterschiedlich ist. In der Literatur finden sich hinsichtlich des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Therapiebeginn und IRIS zumeist Angaben zwischen drei und</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sechs Monaten [23-26]. Zusammengefasst kann also die Ursache von bestimmten AIDS-definierenden Erkrankungen – dies insbesondere bei früh auftretenden oder sich unter Therapie verschlechternden Ereignissen – auch ein IRIS und damit ein Marker für die erwünschte gute immunologische Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie sein. Zum anderen hat die Einnahme einer antiretroviralen Medikation keinen unmittelbaren und direkten präventiven Effekt auf das AIDS-definierende Ereignis – ganz im Gegenteil kann der Präventions-Effekt einer antiretroviralen Therapie im Hinblick auf das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse zwangsläufig erst nach der mehr oder weniger deutlichen Suppression des Virus zum Tragen kommen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund gehören Viruslast und CD4-Zellzahl ebenso zu einer validen Bewertung AIDS-definierender Ereignisse wie die differenzierte Beurteilung der Einzeldiagnose und individuellen Patientenanamnese. Bei Einschluss und Bewertung AIDS-definierender Ereignisse als klinischem Endpunkt in klinischen Studien ist insbesondere auch relevant, ob das Auftreten des AIDS-definierenden Ereignisses zum Abbruch der Studie geführt hat, was dann der Fall wäre, wenn das AIDS-definierende Ereignis tatsächlich das klinische Korrelat eines Therapie-Versagens wäre; hat das AIDS-definierende Ereignis bei dem betreffenden Patienten nicht zu einem Abbruch der Studie geführt, ist dieses AIDS-definierende Ereignis folglich auch nicht als klinisches Therapieversagen einzuordnen.</p> <p>Die Bewertung des Morbiditätsendpunkts im Bereich HIV wurde in verschiedenen Anhörungsverfahren bereits ausführlich diskutiert und vom G-BA abschließend bewertet: Bei der Bewertung des Morbiditätsendpunkts im Bereich HIV betrachtet der G-BA die Zusammenschau der Ergebnisse aus AIDS-definierenden Ereignissen, virologischer Wirksamkeit und immunologischem Ansprechen [27, 28]. Dessen ungeach-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tet hat das IQWiG den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse im vorliegenden Verfahren erneut als primären und klar vorrangigen Morbiditätsendpunkt eingeschlossen – so stellt das IQWiG die validierten Surrogatparameter virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl zwar ergänzend dar, bezeichnet aber die AIDS-definierenden Ereignisse erneut als „den <i>eigentlich interessierenden Endpunkt</i>“.</p> <p>Unabhängig davon, dass diese Fragestellung im vorliegenden Verfahren keinen Einfluss auf das Ergebnis hat, ist aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers (pU) eine grundsätzliche Klarheit im Hinblick auf den bei dem Morbiditätsendpunkt anzulegenden Bewertungsmaßstab wünschenswert, um konsistente Rahmenbedingungen und eine nachvollziehbare Bewertungsgrundlage für das weitere Verfahren zu schaffen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
NICHT-VORBEHANDELTE PATIENTEN		
<p>S. 3, Zeilen 20-21, S. 4, Zeilen 1-2 S. 4, Zeilen 23-26 S. 11, Tabelle 3 S. 12, Zeilen 11-16 S. 14, Zeilen 12-31 S. 52, Tabelle 18/</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG konstatiert, dass der pU für die Fragestellung 1 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur zVT (ABC/3TC oder FTC/TDF in Kombination mit DTG, EFV oder RPV [...]) vorgelegt hat. Die vorgelegten Daten zum Vergleich von FTC/TAF und FTC/TDF, jeweils in Kombination mit EVG/c, berücksichtigt das IQWiG aufgrund der Abweichung des Kombinationspartners nicht; begründet wird dies insbesondere damit, dass der pU nach Auffassung des IQWiG die Gleichwertigkeit von EVG/c mit einem der drei vom G-BA festgelegten Kombinationspartner nicht belegt hat. Entsprechend ist ein Zusatznutzen für diese Patientenpopulation nach Auffassung des IQWiG nicht belegt.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>1. Methodische Relevanz des Kombinationspartners</p> <p>Zunächst ist grundsätzlich festzustellen, dass die zu bewertende Substanz FTC/TAF eine Substanzkombination aus zwei NRTI (Backbone) und damit Teil einer antiretroviralen Therapie ist, der in der Initialtherapie nicht anstelle, sondern in Kombination mit einer Substanz aus der Klasse der dritten Partner (Kombinationspartner) eingesetzt wird. Insofern ist FTC/TAF auch mit einer Substanzkombination aus zwei NRTI vergleich-</p>	<p>Für nicht antiretroviral vorbehandelte Erwachsene ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Patientenpopulation der nicht antiretroviral vorbehandelten (therapienaiven) Erwachsenen wurden keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Der pU berücksichtigte ausschließlich Elvitegravir/Cobicistat (EVG/COBI) als 3. Kombinationspartner, was nicht der von G-BA festgelegten zVT entspricht. Der Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird nicht gefolgt, da insbesondere die (mindestens) Gleichwertigkeit von EVG/COBI mit einem der drei vom G-BA festgelegten 3. Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) nicht belegt ist und sich aufgrund der damit einhergehenden geringen Aussagekraft keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeilen 5-12 S. 55, Zeilen 8-38, S. 56, Zeilen 1-29 S. 66, Zeilen 1-17 S. 91, Tabelle 21	<p>bar und für einen aussagekräftigen Vergleich zwischen zwei NRTI-Backbones ist dabei nur die Substanzgleichheit des Kombinationspartners in Prüf- und Vergleichsarm und nicht die Substanz als solche von methodischer Relevanz, denn bei identischen Kombinationspartnern in Prüf- und Vergleichsarm würde jeder potentielle Einfluss des Kombinationspartners in beiden Armen gleichermaßen auftreten und den Backbone-Vergleich weder beeinflussen noch beeinträchtigen. Dies gilt umso mehr im hier vorliegenden Fall: So zeigen sich aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung zwischen NRTI und Substanzen aus der Klasse der verschiedenen Kombinationspartner generell wenig Interaktionen; die Interaktionsprofile von TAF und TDF sind zudem sehr ähnlich. Entsprechend gibt es auch weder zwischen TDF und EVG/c [29, 30] noch zwischen TAF und EVG/c [31] potentiell beeinflussende Wechselwirkungen; gleiches gilt für TDF, resp. TAF und DTG [32], TDF, resp. TAF und EFV [12, 33, 34] sowie TDF, resp. TAF und RPV [35-38].</p> <p>Die methodische Irrelevanz der Partnersubstanz bestätigt das IQWiG im umgekehrten Fall, d. h. bei der Bewertung einer Substanz aus der Klasse der Kombinationspartner, in der Nutzenbewertung zu RPV (Dossierbewertung A12-04, Seite 41) [39], in der vom pU Daten zu EFV in Kombination mit FTC/TDF, ABC/3TC und dem vom G-BA nicht festgelegten NRTI-Backbone Zidovudin (AZT)/3TC vorgelegt wurden. Die zusätzliche Berücksichtigung von AZT/3TC wurde vom IQWiG mit folgender Begründung anerkannt:</p> <p><i>„Zunächst ist festzuhalten, dass Efavirenz als Kompara-</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>tor für die Nutzenbewertung von Rilpivirin zweckmäßig ist. [...]. Aus Sicht des Instituts ist es jedoch nicht erforderlich, die Sockeltherapie von Efavirenz für die vorliegende Bewertung zu konkretisieren. Damit sind grundsätzlich auch Studien relevant, in denen Rilpivirin in Kombination mit anderen als den oben genannten antiretroviralen Arzneimitteln angewendet wird. Für die Nutzenbewertung ist es dann aber sinnvoll, dass die jeweilige Sockeltherapie in den Behandlungsarmen der Studien identisch gewählt wird, um ein unverzerrtes Ergebnis zum Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber Efavirenz zu ermöglichen. Auch verstößt eine erweiterte Berücksichtigung von Sockeltherapien nicht gegen die Zulassung von Rilpivirin. Zusammenfassend werden die vom pU in seinem Dossier einbezogenen Ergebnisse zu Efavirenz in Kombination mit Zidovudin/Lamivudin im Vergleich mit Rilpivirin in Kombination mit Zidovudin/Lamivudin in der Nutzenbewertung berücksichtigt.“</i></p> <p>Das IQWiG beschreibt in der Nutzenbewertung zu Rilpivirin also zunächst einmal <u>grundsätzlich</u>, dass es aus seiner Sicht „nicht erforderlich“ sei, „die Sockeltherapie von Efavirenz für die vorliegende Bewertung zu konkretisieren“, und damit „grundsätzlich auch Studien relevant sind, in denen Rilpivirin in Kombination mit anderen als den oben genannten antiretroviralen Arzneimitteln angewendet wird“. Weiterhin begründet das IQWiG die Berücksichtigung der AZT/3TC-Daten damit, dass die „erweiterte Berücksichtigung von Sockeltherapien nicht gegen die Zulassung von Rilpivirin verstößt“.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Relevant ist hier im Übrigen auch die Tatsache, dass der im Verfahren zu Rilpivirin zusätzlich berücksichtigte NRTI-Backbone AZT/3TC zum Zeitpunkt der IQWiG-Bewertung von Rilpivirin (12. April 2012) bereits vollständig obsolet war – dies primär aufgrund der Studie 934, in der der NRTI-Backbone FTC/TDF dem NRTI-Backbone AZT/3TC im direkten Vergleich nicht nur hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils, sondern auch hinsichtlich des virologischen und immunologischen Ansprechens deutlich überlegen war [40, 41]. Entsprechend konstatieren die Deutsch-Österreichischen Leitlinien bereits im Jahr 2010: „Zidovudin/Lamivudin: ZDV/3TC¹ (AI): Für die Kombination ZDV/3TC liegen die meisten Erfahrungen vor; sie muss jedoch zweimal täglich eingenommen werden. Die virologische Wirksamkeit ist mit TDF/FTC und ABC/3TC vergleichbar, die Abbruchrate jedoch höher als unter TDF/FTC. Im Vergleich zu den beiden anderen Kombinationen ist der Anstieg der CD4+ T-Zellen etwas geringer [...]. Es zeigte sich ein deutlicherer Trend zur peripheren Lipoatrophie unter ZDV/3TC gegenüber TDF/FTC. Es ist daher nur als Alternative anzusehen.“ [42]. Eine Gleichwertigkeit zwischen AZT/3TC und dem vom G-BA festgelegten zweckmäßigen NRTI-Backbone FTC/TDF lag somit eindeutig nicht vor.</p> <p>Das IQWiG geht in der Nutzenbewertung zu FTC/TAF auf die in von ihm der Nutzenbewertung zu Rilpivirin gemachten <u>grund-</u></p>	

¹ Zidovudin (ZDV) = Azidothymidin (AZT)

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>sätzlichen</u> Aussagen inhaltlich nicht ein, sondern kritisiert, der pU habe die Argumentation aus der Bewertung von RPV „unvollständig dargestellt“, da „gleichzeitig aber auch darauf hingewiesen wurde, dass der Einfluss der Sockeltherapie untersucht werden muss“, wozu „Subgruppenanalysen zur Untersuchung einer Effektmodifikation durch die Sockeltherapie durchgeführt“ wurden.</p> <p>Diese Kritik ist insofern nicht nachvollziehbar, als dass Gilead die Fragestellung der potentiellen Interaktion durch den Kombinationspartner nicht nur inhaltlich aufgreift, sondern im Dossier zu FTC/TAF anhand einer weiteren randomisierten klinischen Studie konkret untersucht (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.3.2, Seite 687):</p> <p><i>„In der Phase II-Studie G299-0102 wurden antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten auf eine Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF oder DRV+COBI+FTC/TDF randomisiert. Die Studie ist aufgrund der Wirkstoffgleichheit des Kombinationspartners in beiden Armen methodisch grundsätzlich für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von FTC/TAF im Vergleich zur zVT, hier FTC/TDF, geeignet, wird jedoch nicht in die Nutzenableitung eingeschlossen, da die vom G-BA festgelegte zVT dahingehend nicht umgesetzt ist, dass mit DRV/co kein dritter Partner eingesetzt wurde, der einen Vergleich gemäß der vom G-BA festgelegten zVT erlaubt. Dennoch wurde sie aufgrund ihrer Relevanz dargestellt und genutzt, um den Einfluss des dritten Partners auf mögli-</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>che Behandlungsunterschiede zwischen FTC/TAF und FTC/TDF zu untersuchen.“</i></p> <p>Es wurden für eine Auswahl von Endpunkten Interaktionstests durchgeführt, in denen eine Effektmodifikation durch den Kombinationspartner untersucht wurde. Dabei wurden die untersuchten Endpunkte aus unterschiedlichen Endpunktkategorien ausgewählt, um eine gute Abschätzung der potentiellen Effektmodifikation zu ermöglichen (Virologisches Ansprechen, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC), Verschlechterung Knochendichte in der Hüfte [Veränderung klinischer Status von normal zu Osteopenie oder Osteoporose]).</p> <p>In den Subgruppenanalysen wurden die Studien GS-US-292-0102 (G292-0102), GS-US-292-0104 (G292-0104) und GS-US-292-0111 (G292-0111) (FTC/TAF in Kombination mit EVG/c) in einer Subgruppe zusammengefasst, während die Studie GS-US-299-0102 (FTC/TAF in Kombination mit DRV/c) in der anderen Subgruppe berücksichtigt wurde. In keinem der Interaktionstests zeigte sich eine signifikante und fazitrelevante Interaktion², die auf einen Einfluss des Kombinationspartners auf Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit oder Sicherheit hinweisen</p>	

² Zwar lag für das virologische Ansprechen ein Hinweis auf Effektmodifikation vor, der Unterschied in den Subgruppen war jedoch jeweils nicht signifikant. Zudem war hinsichtlich des virologischen Ansprechens zu berücksichtigen, dass die virologische Ansprechrate unter DRV/c-haltigen Regimen primär durch frühe, nicht-nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche (Hauptgrund: Lost-to-follow-up) beeinflusst wurde.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>würde.</p> <p>Das IQWiG beschreibt zu der Studie GS-US-299-0102 in der Nutzenbewertung lediglich, sie sei vom pU nur ergänzend dargestellt und aufgrund der fehlenden Umsetzung der zVT nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen worden. Der primäre Zweck, dessentwegen diese Studie vom pU dargestellt wurde – die Untersuchung des Einflusses des Kombinationspartners – blieb vom IQWiG unberücksichtigt und unkommentiert.</p> <p>2. Gleichwertigkeit zwischen EVG/c und EFV</p> <p>Die Gleichwertigkeit von EVG/c und EFV wurde im Dossier zum einen mit dem G-BA Beschluss zu EVG/COBI/FTC/TDF begründet: Der G-BA sieht für EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF zwar keine ausreichenden Belege für einen Zusatznutzen, jedoch auch keine ausreichenden Belege für einen geringeren Nutzen – so wurde die Nutzenbewertung des IQWiG, das einen „geringeren Nutzen“ für EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu EFV/FTC/TDF konstatiert hatte, vom G-BA explizit revidiert. Da seit dem Abschluss dieses Nutzenbewertungsverfahrens keine neuen randomisierten klinischen Daten zum Vergleich von EVG/c und EFV erhoben wurden, beruht die Bewertung des G-BA auf einer nach wie vor unveränderten und validen Datenbasis.</p> <p>Das IQWiG beschreibt hierzu wie folgt:</p> <p><i>„Das Fehlen von Nachweisen für einen Unterschied ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einem Nachweis für das Fehlen von Unterschieden.“</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG postuliert hier das „<i>Fehlen von Nachweisen für einen Unterschied</i>“. Da im vorliegenden Fall mehrere direkte Vergleichsstudien (Nachweise) vorliegen, ist aus dieser Äußerung zu schlussfolgern, dass der Nachweis eines nicht statistisch signifikanten Unterschieds ($p > 0,05$) im direkten Vergleich keinen Nachweis für das Fehlen eines Unterschieds darstellt. Wenn der Nachweis eines nicht statistisch signifikanten Unterschieds ($p > 0,05$) im direkten Vergleich jedoch keinen Nachweis für einen fehlenden Unterschied darstellt, stellt sich die Frage, wie ein Nachweis für einen fehlenden Unterschied zu erbringen ist – dies insbesondere vor dem Hintergrund, dass auf der Basis statistischer Ergebnisse vergleichender Studien Nutzenbewertungen (mit weitreichenden Implikationen) durchgeführt werden.</p> <p>Des Weiteren konstatiert das IQWiG:</p> <p><i>„Vielmehr zeigten sich bei einzelnen Endpunkten Nachteile von EVG/COBI gegenüber EFV, sodass keine Gleichwertigkeit dieser 3. Kombinationspartner besteht.“</i></p> <p>Richtig ist, dass sich bei einzelnen Endpunkten Nachteile und bei weiteren Endpunkten Vorteile von EVG/c gegenüber EFV zeigen, so dass in der Gesamtschau kein Zusatznutzen, aber auch kein geringerer Nutzen abgeleitet wurde.</p> <p>Zum anderen wurde die Gleichwertigkeit der beiden Substanzen mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse begründet: Dieser zeigt unabhängig vom Beschluss des G-BA, dass EVG/c als mindestens gleichwertig zu EFV zu bewerten ist. So zeigt die Analyse aller für den deut-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schen Versorgungskontext relevanten nationalen und internationalen Leitlinien nicht nur die Gleichwertigkeit, sondern sogar eine deutliche Überlegenheit für EVG/c im Vergleich zu EFV: Während EVG/c in den Leitlinien in der Initialtherapie fast ausnahmslos bevorzugt empfohlen wird (Tabelle 1), findet sich EFV nur mehr in einer einzigen, veralteten Leitlinie in der bevorzugten Empfehlung. Auch in der klinischen Praxis in Deutschland wird EVG/c in der Initialtherapie deutlich häufiger eingesetzt als das mittlerweile obsolete EFV (Tabelle 2). Im Hinblick auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zeigt sich der dritte Partner EVG/c dem Kombinationspartner EFV schlussendlich deutlich überlegen.</p> <p>Dies wird vom IQWiG nicht weiter kommentiert („Auch die in anderen Abschnitten des Dossiers vom pU angeführten Quellen liefern keine Belege für die (mindestens) Gleichwertigkeit von EVG/COBI gegenüber EFV.“)</p> <p>3. Zweckmäßigkeit von EVG/c</p> <p>Die zVT muss den Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO entsprechen; die Zweckmäßigkeit von EVG/c wurde auf Basis der vom G-BA festgelegten vier Kriterien zur Festlegung der zVT umfassend begründet.</p> <p>Das IQWiG beschreibt in der Nutzenbewertung lediglich, dass sich der pU „unter anderem“ auf das dritte Kriterium bezieht (bevorzugte Berücksichtigung von Arzneimittelanwendungen, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist). Das im Dossier ausführlich belegte vierte Kriterium,</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach dem die „Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören soll. [...] vorzugsweise eine Therapie [...], die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat“, wird vom IQWiG nicht kommentiert.</p> <p>Dabei ist das vierte Kriterium generell und gerade im vorliegenden Fall besonders relevant, denn während EFV nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht mehr zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehört, entspricht der Integrase-Inhibitor EVG dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse vollumfänglich:</p> <p>Zum einen zeigt die Übersicht der in den relevanten nationalen und internationalen Leitlinien für die Initialtherapie empfohlenen Substanzen aus der Klasse der dritten Partner (Kombinationspartner) deutlich, dass EFV nur mehr in der veralteten französische Leitlinie aus dem Jahr 2014 bevorzugt empfohlen wird (Tabelle 1): In ausnahmslos allen seit 2015 vorgenommenen Leitlinien-Updates wurde EFV aus der bevorzugten Empfehlung entfernt – begründet ist dies durch die ausgeprägten zentralnervösen und psychiatrischen Nebenwirkungen, die auch die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch darstellen, sowie die erhöhte Frequenz suizidaler Gedanken respektive Suizidversuche.</p> <p>Tabelle 1: Übersicht der in den relevanten nationalen und internationalen Leitlinien für die Initialtherapie empfohlenen Therapieregime</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	Land Referenz	NRTI	NNRTI	PI	INI	
	Deutschland/ Österreich (2015) Deutsche AIDS- Gesellschaft/ Öster- reichische Aids- Gesellschaft (DAIG/ÖAG) – [1]	ABC/3TC ¹ (FTC/TDF) FTC/TAF ²	RPV ³	ATV/r oder /c DRV/r oder /c	DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TAF) RAL	
	Niederlande (2016) Nederlandse Vereni- ging van HIV- Behandelaren (NVHB) – [8]	ABC/3TC ⁵ FTC/TDF FTC/TAF ²		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG (nur in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC) EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TDF ⁶ oder FTC/TAF ⁷) RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)	
	USA (2016) International Antiviral Society-USA (IAS- USA) – [15]	ABC/3TC ⁸ FTC/TAF			DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TAF) RAL (nur in Kombination mit FTC/TAF)	
	USA (2016) Panel on Antiretrovi- ral Guidelines for Adults and Adoles- cents des DHHS – [3]	ABC/3TC ⁵ FTC/TDF FTC/TAF		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF)	DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF) RAL (nur in Kombination mit	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	USA (2016) New York State Department of Health – [9]	ABC/3TC ⁵ FTC/TDF		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	FTC/TDF oder FTC/TAF) DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TDF ⁶) RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)	
	Australien (2015) Australasian Society for HIV Medicine (ASHM) – [5]	ABC/3TC ⁵ FTC/TDF		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TDF ⁶) RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)	
	Großbritannien (2016) British HIV Associati- on (BHIVA) – [4]	FTC/TDF FTC/TAF	RPV ³	ATV/r DRV/r	DTG EVG/c ^{4,6,7} RAL	
	Spanien (2016) Expert Panel of GeSIDA and the National AIDS Plan – [10]	ABC/3TC ⁵ FTC/TDF ⁹ FTC/TAF ²			DTG (nur in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC) EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TAF ⁷) RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)	
	Frankreich (2014/2015) Ministère des Af- faires sociales de la	ABC/3TC ¹⁰ FTC/TDF ¹¹	EFV RPV ³ (nur in Kombination mit	ATV/r DRV/r (nur in Kombination mit	DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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>					
	Santé – [7]		FTC/TDF)	FTC/TDF)	FTC/TDF ⁶ RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)	
	Italien (2015) HIV/AIDS Italian Expert Panel – [6]	ABC/3TC ¹² FTC/TDF FTC/TAF ²	RPV ³ (nur in Kombination mit FTC/TDF)		DTG (nur in Kombination mit FTC/TDF oder ABC/3TC) EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TDF ⁶ oder FTC/TAF ⁹) RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)	
	Europa (2015) Europäische AIDS-Gesellschaft (EACS) – [2]	ABC/3TC ¹ FTC/TDF	RPV ³ (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/c ⁴ (nur in Kombination mit FTC/TDF ⁹) RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)	
	<p>Anmerkung: Da die Leitlinie der WHO sich primär auf Entwicklungsländer bezieht, wird diese Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext als nicht relevant angesehen und hier entsprechend nicht dargestellt.</p> <p>¹ Einsatz nur bei HLA-B*5701-negativen Patienten, Einsatz mit Vorsicht bei Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score >20%/10 Jahre).</p> <p>² Empfehlung nur als fixkombinierte Formulierung mit EVG/c</p> <p>³ Empfehlung nur bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL</p> <p>⁴ Nur als Fixkombination mit FTC/TDF und FTC/TAF (länderspezifisch) erhältlich</p> <p>⁵ Einsatz nur bei HLA-B*5701-negativen Patienten, Empfehlung nur als fixkombinierte Formulierung mit DTG.</p> <p>⁶ In Kombination mit FTC/TDF: Einsatz nur bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) >70 mL/min</p> <p>⁷ In Kombination mit FTC/TAF: Einsatz nur bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate >70 mL/min</p>					

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>onsrate (eGFR) ≥ 30 mL/min</p> <p>⁸ Empfehlung nur als fixkombinierte Formulierung mit DTG</p> <p>⁹ In Kombination mit FTC/TAF: Nicht empfohlen bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 50 mL/min.</p> <p>¹⁰ Einsatz nur bei HLA-B*5701-negativen Patienten, Einsatz mit Vorsicht bei Ausgangsviruslast > 100.000 Kopien/mL.</p> <p>¹¹ Es wird zur Vorsicht bei einer eGFR < 80 mL/min geraten und eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.</p> <p>¹² Einsatz nur bei HLA-B*5701-negativen Patienten, Empfehlung nur in Kombination mit DTG.</p> <p>„/“ bedeutet eine Fixkombination mehrerer Wirkstoffe in einer Tablette, /c=geboostert mit Cobicistat, /r=geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, ASHM=Australasian Society for HIV Medicine, ATV=Atazanavir, BHIVA=British HIV Association, DAIG=Deutsche AIDS-Gesellschaft, DHHS=Department of Health and Human Services, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EACS=Europäische AIDS-Gesellschaft, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, IAS-USA=International Antiviral Society-USA, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVHB=Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren, ÖAG=Österreichische Aids-Gesellschaft, PI=Protease-Inhibitor, RAL=Raltegravir, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, WHO=Weltgesundheitsorganisation</p> <p>Es gibt keine nationale Schweizer Therapie-Leitlinie</p> <p>Die Leitlinien-Übersicht zeigt deutlich, dass EFV nicht mehr dem aktuell anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht und in der Initialtherapie obsolet ist; EVG/c hingegen wird ebenso häufig wie DTG, häufiger als RPV und vor allen Dingen deutlich häufiger als EFV in der Initialtherapie bevorzugt empfohlen. In diesem Kontext ebenfalls von Bedeutung ist der deutliche Leitlinien-Fokus auf die Klasse der INI: Mit DTG, EVG/c und RAL werden alle verfügbaren INI ohne weitere Differenzierung oder Abstufung zwischen den Substanzen breit empfohlen; zu beachten ist jeweils nur die Zulassung. Es ist also davon auszugehen, dass die drei zugelassenen INI-Substanzen, vor al-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<p>lem aber DTG und EVG/c als gleichwertig betrachtet werden.</p> <p>Die klinische Praxis spiegelt sowohl die vorliegende Evidenz als auch die darauf basierenden Leitlinien deutlich wider: Von wenigen, medizinisch begründeten Ausnahmen abgesehen, bestehen die in der klinischen Praxis initial eingesetzten Regime aus der Kombination von zwei NRTI mit einer Substanz aus der Klasse der NNRTI, der PI oder der INI.</p> <p>Tabelle 2: Regime mit $\geq 2\%$ Verordnungsanteil in der antiretroviralen Initialtherapie</p> <table border="1" data-bbox="277 778 1155 1214"> <thead> <tr> <th>Substanzklasse (Anteil¹)</th> <th>Substanzen</th> <th>Produkte</th> <th>Anteil</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">NNRTI (15,4%)</td> <td>TDF, FTC, RPV</td> <td>Eviplera[®]</td> <td>8,3%</td> </tr> <tr> <td>TDF, FTC, EFV</td> <td>Truvada[®]+Sustiva[®] oder Atripla[®]</td> <td>3,1%</td> </tr> <tr> <td>TDF, FTC, NVP</td> <td>Truvada[®]+Viramune[®] oder gNVP</td> <td>2,0%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">PI (19,4%)</td> <td>TDF, FTC, DRV/r</td> <td>Truvada[®]+Prezista[®]+Norvir[®]</td> <td>5,1%</td> </tr> <tr> <td>TDF, FTC, ATV/r</td> <td>Truvada[®]+Reyataz[®]+Norvir[®]</td> <td>2,6%</td> </tr> <tr> <td>TDF, FTC, LPV/r</td> <td>Truvada[®]+Kaletra[®]</td> <td>2,3%</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">INI (64,1%)</td> <td>TAF, FTC, COBI, EVG</td> <td>Genvoya[®]</td> <td>16,6%</td> </tr> <tr> <td>ABC, 3TC, DTG</td> <td>Kivexa[®]+Tivicay[®] oder Triumeq[®]</td> <td>15,4%</td> </tr> <tr> <td>TDF, FTC, RAL</td> <td>Truvada[®]+Isentress[®]</td> <td>8,9%</td> </tr> <tr> <td>TDF, FTC, DTG</td> <td>Truvada[®]+Tivicay[®]</td> <td>8,6%</td> </tr> <tr> <td>TAF, FTC, DTG</td> <td>Descovy[®]+Tivicay[®]</td> <td>4,5%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>TDF, FTC, COBI, EVG</td> <td>Stribild[®]</td> <td>2,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: IMS LRX-Tracker Q2-2016 (basierend auf GKV-Verordnungen) ¹Diese Anteile bilden die Verwendung der jeweiligen Substanzklasse bei den gesamten Neueinstellungen und damit auch außerhalb der klassischen Dreifachkombinationen ab, woraus sich eine Summe $\neq 100\%$ ergibt. 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, gNVP=Generisches Nevirapin, LPV=Lopinavir, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, RAL=Raltegravir, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid.</p>	Substanzklasse (Anteil ¹)	Substanzen	Produkte	Anteil	NNRTI (15,4%)	TDF, FTC, RPV	Eviplera [®]	8,3%	TDF, FTC, EFV	Truvada [®] +Sustiva [®] oder Atripla [®]	3,1%	TDF, FTC, NVP	Truvada [®] +Viramune [®] oder gNVP	2,0%	PI (19,4%)	TDF, FTC, DRV/r	Truvada [®] +Prezista [®] +Norvir [®]	5,1%	TDF, FTC, ATV/r	Truvada [®] +Reyataz [®] +Norvir [®]	2,6%	TDF, FTC, LPV/r	Truvada [®] +Kaletra [®]	2,3%	INI (64,1%)	TAF, FTC, COBI, EVG	Genvoya [®]	16,6%	ABC, 3TC, DTG	Kivexa [®] +Tivicay [®] oder Triumeq [®]	15,4%	TDF, FTC, RAL	Truvada [®] +Isentress [®]	8,9%	TDF, FTC, DTG	Truvada [®] +Tivicay [®]	8,6%	TAF, FTC, DTG	Descovy [®] +Tivicay [®]	4,5%		TDF, FTC, COBI, EVG	Stribild [®]	2,3%	
Substanzklasse (Anteil ¹)	Substanzen	Produkte	Anteil																																											
NNRTI (15,4%)	TDF, FTC, RPV	Eviplera [®]	8,3%																																											
	TDF, FTC, EFV	Truvada [®] +Sustiva [®] oder Atripla [®]	3,1%																																											
	TDF, FTC, NVP	Truvada [®] +Viramune [®] oder gNVP	2,0%																																											
PI (19,4%)	TDF, FTC, DRV/r	Truvada [®] +Prezista [®] +Norvir [®]	5,1%																																											
	TDF, FTC, ATV/r	Truvada [®] +Reyataz [®] +Norvir [®]	2,6%																																											
	TDF, FTC, LPV/r	Truvada [®] +Kaletra [®]	2,3%																																											
INI (64,1%)	TAF, FTC, COBI, EVG	Genvoya [®]	16,6%																																											
	ABC, 3TC, DTG	Kivexa [®] +Tivicay [®] oder Triumeq [®]	15,4%																																											
	TDF, FTC, RAL	Truvada [®] +Isentress [®]	8,9%																																											
	TDF, FTC, DTG	Truvada [®] +Tivicay [®]	8,6%																																											
	TAF, FTC, DTG	Descovy [®] +Tivicay [®]	4,5%																																											
	TDF, FTC, COBI, EVG	Stribild [®]	2,3%																																											

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>TDF=Tenofoviridisoproxil</p> <p>Die empfohlenen Substanzklassen werden grundsätzlich alle verwendet, wobei die INI mit einem Ordnungsanteil von rund 64% mittlerweile deutlich bevorzugt und mit Abstand am häufigsten eingesetzt werden – dies ist begründet mit einer ebenso schnellen wie guten Wirksamkeit und der sehr guten Verträglichkeit. Das günstige Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil hat sich bereits in den umfangreichen Studien gezeigt und bestätigt sich in der klinischen Praxis. Der aufgrund seiner sehr guten Verträglichkeit am häufigsten eingesetzte NNRTI ist RPV; wie beschrieben, ist EFV mittlerweile obsolet, und auch NVP weist ein nach heutigem Therapie-Standard nicht mehr akzeptables Nebenwirkungsprofil insbesondere im Hinblick auf Haut und Leber auf.</p> <p>Sowohl die klinische Evidenz als auch die Leitlinien zeigen deutlich, dass der Kombinationspartner EVG/c nach dem allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnis zur zVT im Indikationsgebiet gehört. Mit derzeit rund 8.000 behandelten Patienten allein in Deutschland hat sich EVG/c in Kombination mit FTC/TDF oder FTC/TAF zudem in der praktischen Anwendung bewährt; dies bestätigen auch Daten aus deutschen Kohorten [43, 44]. Auch hinsichtlich des klinischen Einsatzes zeigt sich deutlich die relative Wertigkeit der beiden Produkte: Während fast jeder fünfte neu eingestellte Patient EVG/c in Kombination mit FTC/TAF oder FTC/TDF erhält, werden lediglich 3% der Patienten initial mit einem EFV-basierten Regime behandelt.</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ebenso wie DTG und RPV erfüllt auch EVG/c damit die festgelegten Kriterien zur Bestimmung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO vollumfänglich.</p> <p>Zusammengefasst lässt sich die Zulässigkeit der zusätzlichen Berücksichtigung von EVG/c als Kombinationspartner damit sowohl methodisch als auch inhaltlich (allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis) begründen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Akzeptanz von EVG/c als möglicher Kombinationspartner in der zVT (Akzeptanz der begründeten Abweichung) und vollumfängliche Berücksichtigung der klinischen Evidenz zu FTC/TAF in Kombination mit EVG/c 	
	<p>VORBEHANDELTE PATIENTEN</p>	
<p>S. 9, Zeilen 28-37</p> <p>S. 10, Zeilen 22-33</p> <p>S. 41, Zeilen 8-20</p> <p>S. 44, Zeilen</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG leitet aus dem statistisch signifikanten Nachteil von FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF in der Systemorganklasse der Erkrankungen des Nervensystems für die Population der vorbehandelten Patienten ohne Umstellungsindikation einen höheren Schaden ab (zur Nicht-Berücksichtigung der vorgelegten Surrogatparameter siehe separater Abschnitt, Seiten 38-44). Aufgrund der Effektmodifikation durch das Merkmal Kombinationspartner ergibt sich gemäß IQWiG dabei für Patienten mit einem PI/b-Regime als drittem Kombinationspartner ein Anhaltspunkt (Ausmaß: gering), und für Patienten mit anderen Regimen als drittem Kombinationspartner ein Beleg für einen höheren Schaden (Ausmaß: beträchtlich) von</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>[...] <i>Erkrankungen des Nervensystems</i></p> <p>Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von FTC/TAF. Zudem liegt diesem Endpunkt ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Kombinationspartner vor (geboosterte Protease-Inhibitor-Regime vs. anderes Therapie-regime). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse bleiben bei der Bewertung des Zusatznutzens jedoch unberücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>7-12/ S. 45, Zeilen 1-18</p> <p>S. 47, Tabelle 16</p> <p>S. 48, Tabelle 17/ S. 49, Zeilen 1-12</p>	<p>FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie mit FTC/TDF.</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG ist bei der Interpretation dieser Ergebnisse zu beachten, dass sich zwischen beiden Subgruppen die TAF-Dosierung unterscheidet (Subgruppe „andere Regime: TAF 25 mg; Subgruppe „PI/b-Regime“ TAF 10 mg), weshalb nach Auffassung des IQWiG nicht auszuschließen ist, dass die Effektmodifikation (auch) durch den Dosierungsunterschied zwischen den Subgruppen bedingt sein kann.</p> <p><u>Position Gilead Sciences</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse treten ebenso wie nach Einstellung auch nach Umstellung einer antiretroviralen Therapie im Rahmen der ersten Gewöhnungsphase meist gehäuft auf; diese sind in den meisten Fällen nur transient, mild und damit tolerabel. Vor allem aber sind sie erwartbar, werden damit grundsätzlich antizipiert und dem eigentlichen Umstellungsziel schlussendlich untergeordnet. Sofern mild und nur vorübergehend auftretend, sind initiale Nebenwirkungen nach Umstellung damit als, wenn überhaupt, nur sehr eingeschränkt patientenrelevant zu beurteilen.</p> <p>Bei Einschluss in die Studien G292-0109 und G311-1089 waren die Patienten virologisch supprimiert und >6 Monate unverändert vorbehandelt. Damit ist bei den eingeschlossenen Patienten naturgemäß davon auszugehen, dass die Therapie grundsätzlich gut vertragen wurde, da Patienten mit relevanten Nebenwirkungen mit sehr großer Wahrscheinlichkeit bereits umgestellt wurden. Da unerwünschte Ereignisse jedoch gerade nach dem Beginn einer neu-</p>	<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere UE (Grad 3-4), Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Knochenfrakturen</p> <p>Für die oben genannten Endpunkte zeigen sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen zeigte sich in der Studie GS-US-292-0109 nach 96 Wochen zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von FTC/TAF, dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt anzusehen.</p> <p>Der Endpunkt <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht separat betrachtet, sondern als Komponente des Endpunktes Nierenerkrankungen zusammen mit Surrogatparametern aufgeführt. Aufgrund dessen leitet der pharmazeutische Unternehmer für Nierenerkrankungen anhand von Subgruppenanalysen zu den Surrogatparametern Hinweise bzw. Belege für einen geringen Schaden von FTC/TAF ab. Jedoch kann die Validität dieser Surrogatparameter nicht nachgewiesen werden.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Knochenfrakturen</i> werden die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen nicht metaanalytisch zusammengefasst. Auf Einzelstudienbene zeigt sich kein statis-</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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> <p>en Therapie in einer anfänglichen Gewöhnungsphase regelhaft gehäuft auftreten, bedeutet dies einen Selektions-Bias zuungunsten der neuen Therapie. Dies konstatiert die EMA im European Public Assessment Report (EPAR) zu FTC/RPV/TDF wie folgt [35]:</p> <p><i>“It is recognised that there is an inherent bias in the design of any switch study (against the switch group) in virologically suppressed patients, because such studies select for enrolment those subjects who have been tolerating their baseline regimen”.</i></p> <p>Dieser Bias wurde für andere Studien ähnlichen Designs bereits beschrieben – hier für die SWIFT-Studie zur Umstellung von ABC/3TC auf FTC/TDF (jeweils in Kombination mit PI/r) [45]:</p> <p><i>“This finding is not unexpected as previous studies demonstrate an increase in certain adverse events when stable subjects are switched to a new therapy”.</i></p> <p>Dessen ungeachtet zeigt sich in dieser für das zu bewertende Produkt ungünstigen Studien-Konstellation ein statistisch signifikanter Nachteil von FTC/TAF lediglich in der SOC der Erkrankungen des Nervensystems; begründet ist der Unterschied in dieser SOC dabei ausschließlich durch die unter FTC/TAF häufigeren, unspezifischen Kopfschmerzen, die zu Woche 48 in beiden Studien jeweils bei rund 8% der FTC/TAF-Patienten und gut 4% der FTC/TDF-Patienten auftraten.</p> <p>Dabei ist davon auszugehen, dass die unter FTC/TAF häufigeren Kopfschmerzen der anfänglichen Umgewöhnung nach Umstellung geschuldet und dem eigentlichen Umstellungsziel schlussendlich</p>	<p>tisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.)</p> <p>Fazit In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen bei meta-analytischer Betrachtung der 48-Wochen-Daten bei dem Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von FTC/TAF feststellen. Die klinische Relevanz dieses statistisch signifikanten Ergebnisses bei dieser Patientengruppe sei dahingestellt.</p> <p>Es erscheint fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen. Da somit die statistisch signifikanten Ergebnisse nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>untergeordnet sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei den antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten zeigt sich im Hinblick auf Erkrankungen des Nervensystems (SOC), respektive Kopfschmerzen (PT) kein Unterschied zwischen FTC/TAF und FTC/TDF. • In der offenen Studie G292-0109 war der Unterschied hinsichtlich der Erkrankungen des Nervensystems (SOC) statistisch signifikant zuungunsten von FTC/TAF; in der verblindeten Studie G311-1089 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen FTC/TAF und FTC/TDF. • Die Kopfschmerzen waren generell mild: Kopfschmerzen vom Grad 3 traten in beiden Studien insgesamt lediglich bei drei Patienten (0,5%) unter FTC/TAF und damit in etwa gleicher Inzidenz wie unter FTC/TDF (0,4%) auf; Kopfschmerzen vom Grad 4 traten nicht auf (Tabelle 3). Unter FTC/TAF kam es zu keinem Therapieabbruch aufgrund von Kopfschmerzen, während ein Patient unter FTC/TDF in der Studie G311-1089 die Therapie aufgrund von Kopfschmerzen abgebrochen hat. • Die Aussage, der Unterschied in der SOC Erkrankungen des Nervensystems sei ausschließlich durch die unter FTC/TAF häufigeren, unspezifischen Kopfschmerzen begründet, ist keine „Behauptung des pU“, sondern in der Tat vollkommen korrekt: So zeigt sich für keinen anderen PT in der SOC Erkrankungen des Nervensystems ein statistisch signifikanter oder auch nur konsistenter Unterschied zwischen FTC/TAF und FTC/TDF zuungunsten von FTC/TAF. Entsprechend ist der Unterschied 	<p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In die Studien GS-US-292-0109 und 311-1089 wurden vorrangig Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen. Es ist fraglich, ob diese Therapiesituation die regelhafte Versorgung abbildet. Aus den Ergebnissen lässt sich kein Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Ein Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																														
	<p>zwischen FTC/TAF und FTC/TDF in der SOC Erkrankungen des Nervensystems nach Ausschluss des PT Kopfschmerzen in der Meta-Analyse der Studien G292-0109 (STB-Stratum) und G311-1089 nicht mehr statistisch signifikant (Tabelle 3).</p> <p>Tabelle 3: Ereignisraten zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) und Kopfschmerzen (PT) bei antiretroviral vorbehandelten Patienten (Studien G292-0109 [STB-Stratum] und G311-1089, Woche 48)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">G292-0109 (STB-Stratum)</th> <th colspan="2">G311-1089</th> <th colspan="2">Gesamt</th> <th rowspan="2">p-Wert</th> </tr> <tr> <th>F/TAF (N=306)</th> <th>F/TDF (N=153)</th> <th>F/TAF (N=333)</th> <th>F/TDF (N=330)</th> <th>F/TAF (N=639)</th> <th>F/TDF (N=483)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</td> <td>60 (19,6%)</td> <td>18 (11,8%)</td> <td>58 (17,4%)</td> <td>40 (12,1%)</td> <td>118 (18,5%)</td> <td>58 (12,0%)</td> <td>0,0053^a</td> </tr> <tr> <td>Kopfschmerzen (PT)</td> <td>24 (7,8%)</td> <td>5 (3,3%)</td> <td>27 (8,1%)</td> <td>15 (4,5%)</td> <td>51 (8,0%)</td> <td>20 (4,1%)</td> <td>0,0103^a</td> </tr> <tr> <td>Kopfschmerzen (PT), Grad 3</td> <td>1 (0,3%)</td> <td>1 (0,7%)</td> <td>2 (0,6%)</td> <td>1 (0,3%)</td> <td>3 (0,5%)</td> <td>2 (0,4%)</td> <td>0,8835^b</td> </tr> <tr> <td>Kopfschmerzen (PT), Grad 4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>n.b.</td> </tr> <tr> <td>Therapieabbruch aufgrund von Kopfschmerzen (PT)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (0,3%)</td> <td>0</td> <td>1 (0,02%)</td> <td>0,3151^b</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) exkl. PT Kopfschmerzen</td> <td>42 (13,7%)</td> <td>16 (10,5%)</td> <td>35 (10,5%)</td> <td>28 (8,4%)</td> <td>77 (12,1%)</td> <td>44 (9,1%)</td> <td>0,1874^a</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	G292-0109 (STB-Stratum)		G311-1089		Gesamt		p-Wert	F/TAF (N=306)	F/TDF (N=153)	F/TAF (N=333)	F/TDF (N=330)	F/TAF (N=639)	F/TDF (N=483)	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	60 (19,6%)	18 (11,8%)	58 (17,4%)	40 (12,1%)	118 (18,5%)	58 (12,0%)	0,0053 ^a	Kopfschmerzen (PT)	24 (7,8%)	5 (3,3%)	27 (8,1%)	15 (4,5%)	51 (8,0%)	20 (4,1%)	0,0103 ^a	Kopfschmerzen (PT), Grad 3	1 (0,3%)	1 (0,7%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)	3 (0,5%)	2 (0,4%)	0,8835 ^b	Kopfschmerzen (PT), Grad 4	0	0	0	0	0	0	n.b.	Therapieabbruch aufgrund von Kopfschmerzen (PT)	0	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,02%)	0,3151 ^b	Erkrankungen des Nervensystems (SOC) exkl. PT Kopfschmerzen	42 (13,7%)	16 (10,5%)	35 (10,5%)	28 (8,4%)	77 (12,1%)	44 (9,1%)	0,1874 ^a	
Endpunkt	G292-0109 (STB-Stratum)		G311-1089		Gesamt		p-Wert																																																									
	F/TAF (N=306)	F/TDF (N=153)	F/TAF (N=333)	F/TDF (N=330)	F/TAF (N=639)	F/TDF (N=483)																																																										
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	60 (19,6%)	18 (11,8%)	58 (17,4%)	40 (12,1%)	118 (18,5%)	58 (12,0%)	0,0053 ^a																																																									
Kopfschmerzen (PT)	24 (7,8%)	5 (3,3%)	27 (8,1%)	15 (4,5%)	51 (8,0%)	20 (4,1%)	0,0103 ^a																																																									
Kopfschmerzen (PT), Grad 3	1 (0,3%)	1 (0,7%)	2 (0,6%)	1 (0,3%)	3 (0,5%)	2 (0,4%)	0,8835 ^b																																																									
Kopfschmerzen (PT), Grad 4	0	0	0	0	0	0	n.b.																																																									
Therapieabbruch aufgrund von Kopfschmerzen (PT)	0	0	0	1 (0,3%)	0	1 (0,02%)	0,3151 ^b																																																									
Erkrankungen des Nervensystems (SOC) exkl. PT Kopfschmerzen	42 (13,7%)	16 (10,5%)	35 (10,5%)	28 (8,4%)	77 (12,1%)	44 (9,1%)	0,1874 ^a																																																									

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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> <p>Daten: siehe CSR G292-0109 und G311-1089 (Modul 5 Dossier FTC/TAF) und [46, 47] ^a zum Behandlungsvergleich aus der Meta-Analyse basierend auf dem OR ^b zum Behandlungsvergleich aus der Meta-Analyse basierend auf dem POR F=Emtricitabin, n.b.=nicht berechenbar, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, SOC=Systemorganklasse, STB=Stribild</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des Weiteren zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Kombinationspartner: So erreichte der Unterschied bei den Erkrankungen des Nervensystems (SOC) nur in der Subgruppe der non-PI/b-Regime (Regime ohne geboosterten PI) statistische Signifikanz (17,4% vs. 8,4%), während sich in der Subgruppe der PI/b-Regime (Regime mit geboostertem PI) fast identische Ereignisraten zeigten (17,4% vs. 16,6%). Desgleichen war auch bei den Kopfschmerzen (PT) der Unterschied nur in der Subgruppe der non-PI/b-Regime³ signifikant, nicht jedoch in der Subgruppe der PI/b-Regime⁴ (OR [95%-KI]: PI/b: 1,51 [0,66; 3,48], p=0,332, non-PI/b: 2,52 [1,22; 5,19], p=0,0123). Da sich bei keiner anderen Nebenwirkung ein fazit-relevanter Einfluss des Kombinationspartners zeigt, ist das Ergebnis per se nicht valide interpretierbar. • Dass die häufigeren Kopfschmerzen unter FTC/TAF primär der generellen Umgewöhnung nach Umstellung und weniger der zu bewertenden Substanz geschuldet sind, bestätigen auch Daten aus weiteren klinischen Studien zum Vergleich der Umstellung virologisch supprimierter Patienten mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie: In der Gilead-Studie GS- 	

³ Studie G311-1089: n=12 (FTC/TAF) vs. n=5 (FTC/TDF); G292-0109: n=24 (FTC/TAF) vs. n=5 (FTC/TDF)

⁴ Studie G311-1089: n=15 (FTC/TAF) vs. n=10 (FTC/TDF)

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
	<p>US-236-0121 wurden Patienten von einer Therapie bestehend aus FTC/TDF in Kombination mit NNRTI (EFV, RPV oder NVP) auf EVG/COBI/FTC/TDF umgestellt; die Umstellung von zwei NRTI in Kombination mit PI/r auf FTC/RPV/TDF wurde in der Gilead-Studie GS-US-264-0106 untersucht. In beiden Studien zeigte sich zu Woche 48 nach Umstellung eine höhere Rate an Kopfschmerzen – dabei war die Kopfschmerz-Inzidenz sowohl im Verum- als auch im Kontrollarm in allen Studien relativ ähnlich: Auch dies bestätigt die Tatsache, dass gerade Kopfschmerzen primär der Umgewöhnung nach einer Umstellung und nicht zwingend der Substanz, auf die umgestellt wird, geschuldet sind.</p> <p>Tabelle 4: Ereignisraten zu Erkrankungen des Nervensystems (SOC) und Kopfschmerzen (PT) bei antiretroviral vorbehandelten Patienten (Studien GS-US-236-0121 und GS-US-264-0106)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="2">G236-0121 Woche 48</th> <th colspan="2">G264-0106 Woche 48</th> </tr> <tr> <th>STB (N=291)</th> <th>SBR (N=143)</th> <th>FTC/TDF/RPV (N=317)</th> <th>SBR (N=159)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erkrankungen des Nervensystems (SOC)</td> <td>56 (19,2%)</td> <td>13 (9,1%)</td> <td>48 (15,1%)</td> <td>15 (9,4%)</td> </tr> <tr> <td>Kopfschmerzen (PT)</td> <td>28 (9,6%)</td> <td>5 (3,5%)</td> <td>28 (8,8%)</td> <td>6 (3,8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>G236-0121: A Phase 3b Randomized, Open-Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) plus Emtricitabine (FTC) and Tenofovir DF (TDF) to the Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate Single-Tablet Regimen (EVG/COBI/FTC/TDF) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Patients [48] G264-0106: A Phase 3 Randomized, Open-Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting</p>	Endpunkt	G236-0121 Woche 48		G264-0106 Woche 48		STB (N=291)	SBR (N=143)	FTC/TDF/RPV (N=317)	SBR (N=159)	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	56 (19,2%)	13 (9,1%)	48 (15,1%)	15 (9,4%)	Kopfschmerzen (PT)	28 (9,6%)	5 (3,5%)	28 (8,8%)	6 (3,8%)	
Endpunkt	G236-0121 Woche 48		G264-0106 Woche 48																		
	STB (N=291)	SBR (N=143)	FTC/TDF/RPV (N=317)	SBR (N=159)																	
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	56 (19,2%)	13 (9,1%)	48 (15,1%)	15 (9,4%)																	
Kopfschmerzen (PT)	28 (9,6%)	5 (3,5%)	28 (8,8%)	6 (3,8%)																	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine/ Rilpivirine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF) Fixed-dose Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Patients [49] EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, RPV=Rilpivirin, SBR=unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie (stay on baseline regimen), STB= Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF), TDF=Tenofoviridisoproxil</p> <p>Auch in der STRIVING-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Umstellung auf die Substanzkombination ABC/3TC/DTG mit der unveränderten Fortführung der bestehenden Therapie zeigte sich nach Umstellung eine deutlich erhöhte Kopfschmerzrate unter dem neuen Regime (ABC/3TC/DTG: 5% vs. Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie: 1%; Woche 24) [50].</p> <p>Für die Studie G292-0109 liegen zudem mittlerweile 96-Wochen-Daten vor, die den Unterschied in der SOC Erkrankungen des Nervensystems, respektive des PT Kopfschmerzen weiter relativieren – die Daten zu einem weiteren, späteren Auswertungszeitpunkt werden dabei generell als bewertungsrelevant eingeschätzt, dies insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass der G-BA die primäre Betrachtung längerer Beobachtungszeiten für diese chronische Indikation als sinnvoll erachtet:</p> <p>Zu Woche 96 liegt für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) in der Studie G292-0109 (STB-Stratum) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor: Berücksichtigt man das hohe Verzerrungspotenzial des Endpunkts aufgrund der fehlenden Verblindung, kann hier nur noch für die Subpopulation der ≥50-Jährigen aus der Subgruppe der Patienten, die keinen PI/b als Kombinationspartner erhielten (non-PI/b-Regime), ein signifikanter</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unterschied zuungunsten von FTC/TAF abgeleitet werden. Auch zu Woche 96 zeigt sich für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Behandlungen, wenn der PT Kopfschmerzen aus der SOC ausgeschlossen wird ($p=0,1680^5$). Außerdem brach auch bis Woche 96 kein Patient die Behandlung aufgrund von Kopfschmerzen ab und es wurde in beiden Armen jeweils ein Patient mit Kopfschmerzen vom Grad 3 beobachtet. Kopfschmerzen vom Grad 4 traten nicht auf.</p> <p>Darüber hinaus zeigten sich zusätzlich zu den bereits zu Woche 48 identifizierten renalen und ossären Vorteilen von FTC/TAF zu Woche 96 weitere statistisch signifikante Vorteile bei klinischen Endpunkten in der Gesamtpopulation: So zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (POR: 0,05 [0,00; 0,94], $p=0,0453^6$); dabei lag der Zeitpunkt des Abbruchs bei den beiden Patienten, die unter FTC/TDF die Therapie abgebrochen haben, bei Tag 193 (Patienten-ID 1645-6885), respektive Tag 430 (Patienten-ID 0991-6440) [51]. Ein Abbruch aufgrund einer von vornherein vorliegenden Umstellungsindikation ist in diesen Fällen auszuschließen, so dass der Endpunkt als sicher interpretierbar eingeschätzt werden kann. Des Weiteren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von FTC/TAF in der Systemorganklasse der Psy-</p>	

⁵ $n=51$ (FTC/TAF), $n=18$ (FTC/TDF)

⁶ Zwar liegt unter Verwendung der anderen Effektmaße keine Signifikanz vor, allerdings zeigt sich auch dort ein deutlich numerischer Vorteil zugunsten von FTC/TAF, weswegen dieses Ergebnis als belastbar eingeschätzt wird.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>chiatrischen Erkrankungen (OR: 0,60 [0,37; 0,98], p=0,0417).</p> <p>Zusammengefasst kommt es zwar nach Umstellung auf FTC/TAF zu einer höheren Rate an Kopfschmerzen, die tatsächliche Patientenrelevanz dieses Ergebnisses ist jedoch fraglich: Anfängliche Nebenwirkungen nach Umstellung einer antiretroviralen Therapie sind erwartbar, im Falle von Kopfschmerzen vor allem gut behandelbar und dem eigentlichen Umstellungsziel schlussendlich untergeordnet. Die nur in der Subgruppe der Patienten unter non-PI/b-Regimen signifikant häufiger aufgetretenen Kopfschmerzen waren in der Regel mild und haben nicht zu einem Abbruch der Therapie geführt; da sich bei keiner anderen Nebenwirkung ein fazitrelevanter Einfluss des Kombinationspartners zeigt, ist das Ergebnis per se nicht valide interpretierbar. Dass diese anfänglichen Nebenwirkungen und dabei insbesondere Kopfschmerzen primär der Umgewöhnung nach einer Umstellung und nicht zwingend der Substanz, auf die umgestellt wird, geschuldet sind, bestätigen weitere Studien zum Vergleich der Umstellung mit der unveränderten Fortführung einer bestehenden Therapie. Zum späteren Auswertungszeitpunkt zu Woche 96 liegt für Erkrankungen des Nervensystems (SOC) in der Studie G292-0109 (STB-Stratum) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor; hier kann nur noch für die Subpopulation der ≥50-Jährigen aus der Subgruppe der Patienten, die keinen PI/r als Kombinationspartner erhielten, ein signifikanter Unterschied zuungunsten von FTC/TAF beobachtet werden. Zudem zeigten sich zu Woche 96 weitere statistisch signifikante Vorteile für FTC/TAF bei den klinischen Endpunkten Therapieabbrüche aufgrund von UE und Psychiatrische Erkrankungen (SOC) in der Ge-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>samtpopulation; anders als in der Systemorganklasse der Erkrankungen des Nervensystems lässt sich in der Systemorganklasse der Psychiatrischen Erkrankungen dabei kein einzelner PT identifizieren, der den Unterschied in der Systemorganklasse begründet.</p> <p>Die Hypothese des IQWiG, die Effektmodifikation durch das Merkmal Kombinationspartner könne durch den Dosierungsunterschied von TAF in den beiden Subgruppen bedingt sein, ist nicht plausibel: Wie in Modul 2 des Dossiers zu FTC/TAF ausführlich ausgeführt, liegt den zwei unterschiedlichen Dosierungen von FTC/TAF die Inhibition des intestinalen Efflux-Transporterproteins P-gp (P-Glykoprotein) durch die pharmakokinetischen Booster Ritonavir (RTV) und COBI zugrunde. Das an der apikalen Epithelmembran lokalisierte P-gp transportiert einen Teil des intestinal resorbierten TDF, respektive TAF, aktiv wieder aus der Intestinalzelle zurück in das Lumen; ein gewisser Teil der verabreichten Substanz gelangt also nicht in die CD4-Zielzellen. Die Hemmung von P-gp führt demzufolge dazu, dass intestinal aufgenommenes TAF nicht wieder in das Lumen zurücksezerniert wird und infolgedessen mehr Substanz in die CD4-Zielzellen gelangt; kombiniert mit geboosterten dritten Partnern ist die zur Erreichung der Zielkonzentration in den CD4-Zellen notwendige TAF-Einnahmedosis also niedriger als in Kombination mit ungeboosterten Drittsubstanzen. In der Konsequenz sind die Plasmakonzentrationen unter TAF 10 mg mit geboosterten Kombinationspartnern und TAF 25 mg mit ungeboosterten Kombinationspartnern also äquivalent [52].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Bewertung „geringerer Nutzen“ für den Endpunkt 	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankungen des Nervensystems (SOC) in „kein Zusatznutzen“</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berücksichtigung der statistisch signifikanten Vorteile von FTC/TAF hinsichtlich Psychiatrische Erkrankungen (SOC) und Therapieabbrüche aufgrund von UE auf Basis der ergänzenden Unterlagen (Anhang A) für die Bewertung des Zusatznutzen bei FTC/TAF [53] • Insbesondere auch unter zusätzlicher Berücksichtigung des Abschnitts zu Surrogatparametern: Änderung der Bewertung „geringerer Nutzen“ für die Population der vorbehandelten Patienten ohne Umstellungsindikation in „Hinweis auf einen Zusatznutzen (Ausmaß: gering)“ auf Basis des eingereichten Dossiers und der ergänzenden Unterlagen (Anhang A) [53] 	
Seite 85, Zeilen 4-21	<p><u>Anmerkung:</u> Zum Nachweis der renalen und ossären Vorteile von FTC/TAF im Vergleich zu FTC/TDF hat Gilead neben Daten zu klinischen Endpunkten im Dossier auch Daten zu Surrogatparametern vorgelegt und diese umfassend begründet. Hinsichtlich der Niere wurden Daten zur Proteinurie als Marker für strukturelle Nierenschädigungen und errechneter glomerulärer Filtrationsrate, respektive Kreatinin-Clearance als Marker für Nierenfunktionsstörungen vorgelegt; hinsichtlich der Knochen wurden Daten zur Knochendichte dargestellt. Nach Auffassung des IQWiG sind die von Gilead vorgelegten Publikationen <i>„sämtlich nicht geeignet, die Validität der Surrogatparameter zu belegen, insbesondere weil die maßgebliche Frage (Zusammenhang zwischen dem Effekt auf den Surrogatparameter und dem</i></p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere UE (Grad 3-4), Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Knochenfrakturen</p> <p>Für die oben genannten Endpunkte zeigen sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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> <p><i>Therapieeffekt für patientenrelevante Endpunkte) nicht untersucht wurde.“ Zusammenfassend hält das IQWiG „die Validität der oben genannten Surrogatparameter zu Nieren- und Knochenkrankungen für die vom pU aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte in der Population der erwachsenen vorbehandelten HIV-Patienten nicht belegt und schließt diese Surrogatparameter nicht in die vorliegende Nutzenbewertung ein“.</i></p> <p><u>Position Gilead Sciences</u></p> <p>Renale Surrogate</p> <p>Sowohl Proteinurie als auch eGFR/ Kreatinin-Clearance sind weltweit anerkannte und breit akzeptierte Surrogate für die Entwicklung einer Nierenerkrankung im Endstadium, eines Nierenversagens, kardiovaskulärer Erkrankungen sowie der Gesamtmortalität, und stellen die primären diagnostischen Parameter für die Früherkennung einer chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease; CKD) dar [54, 55].</p> <p>Die Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität beginnt bereits im frühen Stadium einer Nierenerkrankung, und steigt mit zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion: Die rechtzeitige Erkennung einer Nierenerkrankung ist daher von entscheidender prognostischer Bedeutung. Da bereits frühe renale Veränderungen mit einem erhöhten Risiko einhergehen, die CKD jedoch bis in die späten Stadien hinein häufig klinisch asymptomatisch und somit mittels klinischer Endpunkte nicht erfassbar ist, sind die Surrogatparameter eGFR und Proteinurie die wichtigsten Parameter in der (frühen) Diagnostik und Prognose der</p>	<p>Für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen zeigte sich in der Studie GS-US-292-0109 nach 96 Wochen zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von FTC/TAF, dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt anzusehen.</p> <p>Der Endpunkt <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht separat betrachtet, sondern als Komponente des Endpunktes Nierenerkrankungen zusammen mit Surrogatparametern aufgeführt. Aufgrund dessen leitet der pharmazeutische Unternehmer für Nierenerkrankungen anhand von Subgruppenanalysen zu den Surrogatparametern Hinweise bzw. Belege für einen geringen Schaden von FTC/TAF ab. Jedoch kann die Validität dieser Surrogatparameter nicht nachgewiesen werden.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Knochenfrakturen</i> werden die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen nicht metaanalytisch zusammengefasst. Auf Einzelstudienbene zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.)</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CKD.</p> <p>Die frühe Diagnostik von Nierenerkrankungen ist gerade bei HIV-Infizierten besonders relevant: Aktuell stellen nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten, darunter kardiovaskuläre und renale Erkrankungen, die Hauptursachen für Mortalität und Morbidität unter HIV-positiven Patienten dar [56, 57]. Diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zu Nicht-Infizierten häufiger und treten tendenziell früher auf [58]. Besonders relevant sind in diesem Zusammenhang die Nierenerkrankungen: So treten Nierenfunktionsstörungen bei bis zu 30% der HIV-Infizierten auf [56, 59, 60] und Nierenerkrankungen gehören zu den häufigsten Komplikationen der HIV-Infektion.</p> <p>Zusammengefasst können klinische Endpunkte im Bereich der Niere zwar grundsätzlich erfasst werden, allerdings bilden diese nicht die klinisch asymptomatischen, aber prognostisch relevanten frühen Stadien der CKD ab. Entsprechend ist die frühe Erfassung von Nierenerkrankungen ausschließlich durch die zusätzliche Berücksichtigung renaler Surrogate möglich – dies ist gerade bei den chronisch HIV-Infizierten, die per se eine höhere Inzidenz von Nierenerkrankungen aufweisen, von besonderer Bedeutung [59-62].</p> <p>Vor diesem Hintergrund wurden im Dossier zusätzlich zu den klinischen Endpunkten Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) sowie Nierenversagen und -funktionsstörungen (HLT) auch Ergebnisse zu strukturellen Nierenschädigungen und Nierenfunktionsstörungen, operationalisiert als Surrogatendpunkte, eingereicht:</p> <p><i>Strukturelle Nierenschädigungen</i></p> <p>Der primäre Surrogatmarker für die Erfassung einer strukturellen</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Veränderung der Niere ist die pathologische Ausscheidung von Eiweiß im Urin (Proteinurie); diese ist sowohl Marker für strukturelle Nierenschädigungen als auch Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und für eine Progression der renalen Grunderkrankung. Das zugrunde liegende biologische Modell ist plausibel: Da Proteine in Abhängigkeit von ihrem Molekulargewicht physiologisch entweder nicht glomerulär abfiltriert oder aber tubulär rückresorbiert werden, ist eine übermäßige Ausscheidung von Proteinen (nach Ausschluss einer Überproduktion) auf einen Nierenschaden zurückzuführen.</p> <p><i>Nierenfunktionsstörungen</i></p> <p>Die GFR beschreibt das pro Zeiteinheit von den Glomeruli filtrierte Volumen und damit die exkretorische, respektive Filtrationsfähigkeit der Niere; da sich die meisten anderen Nierenfunktionen bei einer CKD parallel zur GFR vermindern, ist die GFR anerkannter Marker und das wichtigste Kriterium (KDIGO: „the best overall index“) für die Beurteilung der Nierenfunktion und damit auch einer renalen Dysfunktion [54]. Das zugrunde liegende biologische Modell ist somit auch für die eGFR plausibel.</p> <p>Die grundsätzliche klinische Bedeutung der Surrogate eGFR und Proteinurie zeigt sich allein schon in der Tatsache, dass diese generell als direkte Diagnose-, Klassifikations- und prognostische Parameter für die CKD herangezogen werden. Auch bei der EMA sind sowohl eGFR als auch Proteinurie als valide Surrogate vollumfänglich anerkannt; zur Charakterisierung der Nierenfunktion der Zulassungspopulation wird dabei standardisiert die eGFR_{CG} herangezogen. Dem zugrunde liegt die Korrelation zwischen den renalen Sur-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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> <p>rogaten und verschiedenen klinischen Endpunkten, die sowohl für die Surrogat-definierte CKD als auch für eGFR und Proteinurie vielfach gezeigt wurde.</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG sind die von Gilead vorgelegten Publikationen „sämtlich nicht geeignet, die Validität der Surrogatparameter zu belegen, insbesondere weil die maßgebliche Frage (Zusammenhang zwischen dem Effekt auf den Surrogatparameter und dem Therapieeffekt für patientenrelevante Endpunkte) nicht untersucht wurde.“</p> <p>Ergänzend zu den mit dem Dossier eingereichten Referenzen wird hiermit eine in 2015 publizierte Meta-Analyse aus 27 RCT „Assessing the Validity of Surrogate Outcomes for ESRD“ vorgelegt, in der Jun et al. den Behandlungseffekt auf Proteinurie und Serum-Kreatinin (Basisfaktor zur Berechnung der eGFR) einerseits und Nierenerkrankungen im Endstadium andererseits bei insgesamt fast 100.000 Teilnehmern untersuchten. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Behandlungseffekte auf die untersuchten Surrogatmarker Proteinurie und Serum-Kreatinin (Basisfaktor zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate) innerhalb der analysierten Studien aus verschiedenen Indikationen im Allgemeinen mit den Effekten auf die ESRD übereinstimmten, wobei die Daten zur Proteinurie begrenzt waren und weitere Überprüfungen der Eignung der Proteinurie als Surrogatmarker wünschenswert sind [63, 64].</p> <p>Darüber hinaus ist grundsätzlich die Frage zu stellen, ob speziell die renalen Surrogatparameter Proteinurie und eGFR tatsächlich reine Surrogate sind, oder aber ob diese nicht gleichzeitig auch als</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinische Endpunkte betrachtet werden müssen:</p> <p>Wie beschrieben, sind gerade Nierenerkrankungen bis in die späten Stadien hinein asymptomatisch. Aufgrund der Tatsache, dass Nierenerkrankungen bis in die späten Stadien hinein klinisch asymptomatisch sind, werden die meisten klinisch und patientenrelevanten Nierenerkrankungen – die Niere ist damit überlebensentscheidend – allein über Surrogate diagnostiziert und vor allem definiert, dies gilt beispielsweise für die chronische Nierenerkrankung (CKD) oder auch für das Nierenversagen. Das heißt jedoch auch, dass das Erreichen der entsprechenden Werte für die Surrogatparameter gleichbedeutend mit dem Erreichen des klinischen Endpunkts ist. In logischer Konsequenz bedeutet dies, dass ein Therapieeffekt auf das Surrogat per se gleichbedeutend mit einem Therapieeffekt auf den per Surrogat definierten klinischen Endpunkt ist, womit die maßgebliche Frage zum Zusammenhang zwischen dem Effekt auf den Surrogatparameter und dem Therapieeffekt für patientenrelevante Endpunkte beantwortet ist.</p> <p>In diesem Kontext ist vor allem auch die Altersabhängigkeit der Nierenfunktion relevant: Die Nierenfunktion nimmt ab dem 2. Lebensjahrzehnt um etwa 1 mL/min/1,73 m² pro Jahr ab, diese Entwicklung beschleunigt sich ab der 4. Lebensdekade deutlich auf einen physiologischen Abfall von etwa 8 mL/min/1,73 m² pro Jahr [54]. Somit beschleunigt jede zusätzliche Beeinträchtigung die Verminderung der Nierenfunktion und damit das Erreichen eines Surrogat-definierten klinischen Nierenendpunkts – entsprechend muss jede Abnahme der Nierenfunktion, respektive deren Verhinderung als patientenrelevant erachtet werden, weil durch diese</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verhinderung auch gleichzeitig das Erreichen des klinischen Endpunkts vermieden wird.</p> <p>Ossäre Surrogate</p> <p><i>Veränderungen der Knochendichte</i></p> <p>Neben Traumata sind vor allem pathologische Verminderungen der Knochendichte eine der Hauptursachen für Frakturen. Die durch eine verminderte Knochendichte gekennzeichneten ossären Erkrankungen sind im Wesentlichen die Osteopenie und die Osteoporose [65]. Die Knochendichte zeigt eine ausgeprägte Korrelation mit der Knochenstärke und stellt damit einen sehr guten Prädiktor für das künftige Frakturrisiko dar; das Frakturrisiko steigt dabei exponentiell mit dem Abfall der Knochendichte [66]. Vor diesem Hintergrund stellt die Messung der Knochendichte einen der primären Parameter in der klinischen Diagnose und Definition der Osteoporose und damit auch den wesentlichen prognostischen Faktor für Frakturen dar. Das zugrunde liegende biologische Modell ist plausibel.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Akzeptanz und Berücksichtigung der renalen Surrogatparameter und Ableitung eines Zusatznutzens für die Patientenpopulation der vorbehandelten Patienten 	
S. 7, Zeilen 10-13 S. 33,	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG schließt den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C) als primären („<i>eigentlich interessierenden</i>“) Morbiditätsendpunkt ein. Für die AIDS-definierenden Ereignisse im STB-</p>	<p>AIDS-definierende Ereignisse</p> <p>Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z.B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z.B. Kaposi Sarkom,</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tabelle 13</p> <p>S. 38, Zeilen 14-21</p> <p>S. 75, Zeilen 34-36/ S. 76, Zeilen 1-4</p> <p>S. 76, Zeilen 20-37/ S. 77/ S. 78, Zeilen 1-9</p> <p>S. 84, Zeilen 18-20</p>	<p>Stratum der Studie G292-0109 nimmt das IQWiG „eigene Berechnungen“ vor, und berücksichtigt in seiner Bewertung basierend auf diesen eigenen Berechnungen fünf (1,6%) AIDS-definierende Ereignisse unter FTC/TAF und vier (2,6%) AIDS-definierende Ereignisse unter FTC/TDF.</p> <p><u>Position Gilead Sciences</u></p> <p>Wie bereits in den allgemeinen Aspekten beschrieben, gehören Viruslast und CD4-Zellzahl im Bereich HIV ebenso zu einer validen Bewertung des Morbiditätsendpunkts wie die differenzierte Beurteilung der AIDS-definierenden Ereignisse und die Höhe der Ereignisrate. So liegt ein klinisches Therapieversagen nur dann vor, wenn ein AIDS-definierendes Ereignis zum Abbruch der Therapie geführt hat; wurde die Therapie nicht abgebrochen, kann das AIDS-definierende Ereignis auch nicht als Therapieversagen im Sinne des klinischen Endpunkts bewertet werden. Anders als bei Nebenwirkungen lautet die Grund-Fragestellung bei AIDS-definierenden Ereignissen nicht, ob diese Ereignisse durch eine spezielle Substanzkombination <u>induziert</u> werden, sondern ob die betreffenden Ereignisse mit einer antiretroviralen Therapie zu <u>verhindern</u> sind – dies infolge der Suppression der Viruslast und konsekutiven Immunrekonstitution.</p>	<p>Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren.</p> <p>Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant.</p> <p>Gemäß der CDC-Definition⁷ des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/μl) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.</p> <p>Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird.⁸</p> <p>Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beru-</p>

⁷ CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41 (no. RR-17).

⁸ Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und 30-32	<p>Vor diesem Hintergrund wurden in der Operationalisierung dieses Endpunkts nicht nur Ereignisse ausgeschlossen, die gemäß CDC oder EMA nicht zu berücksichtigen sind, sondern auch Ereignisse, die vor <u>Behandlungsbeginn</u> aufgetreten sind, da diese überhaupt nicht hätten verhindert werden können.</p> <p>Dessen ungeachtet hat das IQWiG im vorliegenden Verfahren Ereignisse berücksichtigt, die nachweislich zum Teil Jahre vor Behandlungsbeginn aufgetreten sind.</p> <p>Die Begründungen dieses Vorgehens sind nicht nachvollziehbar:</p> <p>So schreibt das IQWiG zum <u>grundsätzlichen Einschluss von Ereignissen</u> allgemein:</p> <p><i>„Die Identifikation von AIDS-definierenden Ereignissen wurde aus UE durchgeführt. Die Erfassung der vor dem Studienbeginn existierenden Ereignisse als UE erfolgte erst dann, wenn sie sich in ihrem Schweregrad oder Verlauf im Vergleich zu Studienbeginn verschlechtert haben. Es ist deswegen nicht adäquat, die vor Studienbeginn aufgetretenen Ereignisse nicht zu berücksichtigen.“</i></p> <p>Der Bezug auf Ereignisse vor Studienbeginn bleibt unklar, da in der von Gilead vorgenommenen Operationalisierung Ereignisse vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen wurden. Dessen ungeachtet wird im Folgenden begründet, warum diese Operationalisierung des Erfassungszeitraums zur Bewertung der AIDS-definierenden Ereignisse nicht geeignet ist:</p> <p>Das IQWiG bezieht sich hier augenscheinlich auf Abschnitt 7.1 der</p>	<p>hen. Diese AIDS-definierende Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sogen. Immunrekonstitutionssyndroms „IRIS“) und können somit auch Ausdruck des Therapieerfolges sein.</p> <p>Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zeigt sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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> <p>Studienprotokolle, in denen die generelle Vorgabe zur Erfassung sicherheitsrelevanter Ereignisse beschrieben wird.</p> <p><i>„Any pre-existing condition that increases in severity, or changes in nature during or as a consequence of the study investigational medicinal product phase of a human clinical trial, will also be considered an AE.” [67]</i></p> <p><i>“Preexisting events that increase in severity or change in nature during or as a consequence of participation in the clinical study will also be considered AEs.” [68]</i></p> <p>Gemäß Protokoll ist bei der Erfassung unerwünschter Ereignisse (UE) grundsätzlich zu unterscheiden zwischen dem Zeitraum vor Studienbeginn und dem Zeitraum nach Studienbeginn; dabei beginnt die Studie im Sinne der Datenerfassung mit dem Screening, und nicht der Einnahme der Studienmedikation.</p> <p>Während die im Rahmen einer Studie auftretenden UE alle zu erfassen sind, stellt eine „pre-existing condition“ ein bereits vor Studienbeginn vorbestehendes Ereignis dar, das nur dann zu erfassen ist, wenn es sich nach Studienbeginn verschlechtert – dies wird an gleicher Stelle im Protokoll explizit erläutert [67, 68]:</p> <p><i>“Any medical condition or clinically significant laboratory abnormality with an onset date before the consent form is signed and not related to a protocol-associated procedure is not an AE. It is considered to be pre-existing [...]”</i></p> <p>Von den vor Studienbeginn vorbestehenden Ereignissen, die nur dann als UE zu erfassen sind, wenn sie sich verschlechtern, grund-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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> <p>sätzlich zu unterscheiden sind UE, die nach Studienbeginn auftreten.</p> <p>Das Vorgehen im Hinblick auf UE, die nach Studienbeginn auftreten und alle zu erfassen sind, wird im Protokoll an gleicher Stelle ebenfalls explizit beschrieben [67, 68]:</p> <p><i>„All AEs that occur from the study screening visit onwards and throughout the duration of the study, including the follow-up off study medication period should be recorded as an AE.”</i></p> <p>Dieses Vorgehen stellt sicher, dass alle sicherheitsrelevanten Aspekte, die im Rahmen einer Studie auftreten, erfasst werden. Zur Bewertung der sicherheitsrelevanten Aspekte sind jedoch ausschließlich die sogenannten „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) zu betrachten – entsprechend wurde in den Protokollen in Abschnitt 8.5.2 wie folgt spezifiziert (exemplarisch GS-US-292-0109):</p> <p><i>“Adverse events meeting the following criteria are defined as treatment-emergent AEs.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1) Events with onset dates on or after the start of treatment and up to 30 days after the permanent discontinuation of the study medication from each specified study phase, and</i> <i>2) The continuing adverse events diagnosed prior to the start of treatment and worsening in severity grade, or non-serious adverse events at baseline become serious, or adverse events resulting in treatment discontinuation after the</i> 	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>start of treatment.”</i></p> <p>Während die während einer Studie auftretenden Ereignisse zwar grundsätzlich erfasst werden, fließen naturgemäß nur die UE als TEAE in die Bewertung ein, die unter Therapie aufgetreten sind, respektive die sich unter Therapie verschlechtert haben.</p> <p>Die ausschließliche Berücksichtigung und Bewertung von unter Therapie aufgetretenen UE ist also nicht nur inhaltlich folgerichtig, sondern ein in allen klinischen Studien übliches Vorgehen – in den Bewertungen des IQWiG werden immer ausschließlich „<i>treatment-emergent</i>“ UE berücksichtigt, d. h. UE, die unter Therapie aufgetreten sind, respektive sich unter Therapie nachweislich verschlechtert haben.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist umso unverständlicher, dass das IQWiG bei den AIDS-definierenden Ereignissen von seiner eigenen Vorgehensweise, die zudem standardisiert und Protokoll-definiert ist, abweicht – zumal die AIDS-definierenden Ereignisse in den entsprechenden Listings mit der eindeutigen Kennzeichnung als TEAE („Yes“ oder „No“ bzw. leeres Feld anstelle von „No“), eindeutig beschrieben wurden: Es war also offenkundig, ob die vor Therapie aufgetretenen Ereignisse theoretisch als TEAE zu berücksichtigen gewesen wären.</p> <p>Auch die folgende Anmerkung des IQWiG erklärt nicht, aus welchem Grund die AIDS-definierenden Ereignisse anders bewertet werden sollten als die UE, aus denen sie erfasst werden:</p> <p><i>„Entgegen der Angabe des pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1.5) war die ausschließliche Berücksichtigung der</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>unter Therapie aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignisse weder im Protokoll der Studie 292-0109 noch der Studie 311-1089 definiert. Es sollten vielmehr alle UE herangezogen werden.“</i></p> <p>Besonders deutlich wird die Tatsache, dass das Vorgehen des IQWiG vollständig ungeeignet ist, im Hinblick auf die Studie G292-0109: Die Patienten in dieser Studie waren zuvor in verschiedene andere Gilead-Studien eingeschlossen und die Dokumentation der UE war fortlaufend – hier berücksichtigt das IQWiG AIDS-definierende Ereignisse aus den Ursprungsstudien, die nachweislich zum Teil Jahre vor Einschluss in die Studie G292-0109 aufgetreten sind: So trat das AIDS-definierende Ereignis bei Patient 0315-6174 ganze 924 Tage, und bei Patient 0698-6317 insgesamt 824 Tage <u>vor</u> dem Behandlungsbeginn in der Studie auf – das sind jeweils deutlich mehr als zwei Jahre. Das AIDS-definierende Ereignis bei Patient 1729-7350 wurde 690 Tage vor Behandlungsbeginn diagnostiziert, und bei den Patienten 1966-6113, respektive 1603-6535 trat das Ereignis 296, respektive 124 Tage vor Behandlungsbeginn in der Studie auf. Alle Ereignisse waren deutlich als nicht-TEAE gekennzeichnet.</p> <p>Da das IQWiG die im STB-Stratum der Studie G292-0109 aufgetretenen AIDS-definierenden Ereignisse mit erheblichem Aufwand über die Randomisierungsliste eruiert und nicht als reine Gesamtzahl dem Studienreport entnommen hat, lagen dem IQWiG damit für jedes Ereignis die relevanten Informationen (Diagnosezeitpunkt, Einordnung als TEAE) vor.</p> <p>Die Anmerkung des IQWiG zu <u>Ereignissen nach Therapieabbruch</u></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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> <p>bleibt unklar, da diese Ereignisse in der Operationalisierung im Dossier überhaupt nicht erwähnt werden und entsprechend auch nicht ausgeschlossen wurden:</p> <p><i>„Die Ereignisse nach Therapieabbruch wurden während des Nachbeobachtungszeitraums für UE dokumentiert, also in einem Zeitraum, in dem eine solche Nachbeobachtung in der Studie als sinnvoll erachtet wird. Es bleibt unklar, warum diese Ereignisse nicht relevant sein sollen.“</i></p> <p>Trotz der eindeutigen und sehr klaren Maßgabe der EMA hinsichtlich des <u>Einschluss des Abfalls der CD4-Zellzahl <200 CD4-Zellen/mm³</u> schreibt das IQWiG:</p> <p><i>„Der Abfall der CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ml ist als auszuwertender Bestandteil des Endpunktes sinnvoll, da die CD4-Zellzahl in der Nutzenbewertung als ausreichend valider Surrogatendpunkt eingestuft wird (siehe Abschnitt 2.8.2.9.4). Die Relevanz der Schwelle von 200 CD4-Zellen wird dabei auch durch Leitlinien gestützt [...]“</i></p> <p>Die grundsätzliche Akzeptanz des Surrogats CD4-Zellzahl ist hier jedoch nicht der ausschlaggebende Punkt, sondern die Tatsache, dass die EMA (die die CD4-Zellzahl ja selbst auch als validen Surrogatparameter einstuft) diesen Endpunkt explizit nicht als AIDS-definierendes Ereignis klassifiziert [19].</p> <p>Im Hinblick auf die <u>Herpes-Infektionen</u>, die gemäß CDC nur dann AIDS-definierend sind, wenn sie chronisch und ulzerierend über vier Wochen andauern [20], konstatiert das IQWiG wie folgt:</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Aus den Unterlagen geht hervor, dass in den Studien eine inhaltliche Bewertung der Ereignisse erfolgte. Dies zeigt sich z. B. darin, dass nicht alle aufgetretenen UE, die sich in der CDC-Klasse C wiederfinden, als solche klassifiziert wurden. Zum Beispiel wurden in der Studie 292-0109 insgesamt 21 Patienten mit mindestens einem Ereignis von Herpes Simplex berichtet, davon aber nur 16 Patienten in CDC-Klasse C eingestuft.“</i></p> <p>Herpes-Infektionen sind nur dann AIDS-definierende Ereignisse, wenn es sich um Herpes simplex-Infektionen handelt, die chronisch und ulzerierend sind und länger als vier Wochen andauern. Wenn aus den vom Prüfarzt berichteten Termen („Reported Terms“) direkt sichtbar wird, dass diese formalen Kriterien nicht erfüllt wurden – so beispielsweise mit der Angabe „nicht-ulzerierend“ – werden diese Ergebnisse naturgemäß von vornherein nicht als AIDS-definierendes Ereignis berücksichtigt. Zudem hat das IQWiG hier ausschließlich den „Preferred Term“ Herpes simplex gemäß MedDRA-Kodierung zum Vergleich herangezogen – in den Listings der AIDS-definierenden Ereignisse wurden Herpes simplex-Infektionen jedoch zum Teil als Herpes simplex berichtet („Reported Term“), und – inhaltlich ebenso korrekt – als „Preferred term“ entsprechend der Lokalisation (zum Beispiel als oraler Herpes) codiert. Insofern lässt sich aus der Diskrepanz der Zahlen nicht schließen, dass eine inhaltliche Bewertung des Ereignisses stattgefunden hat; zudem sind die Zahlen als solche bereits nicht relevant, da sie den Sachverhalt nicht ausreichend beschreiben.</p> <p>Die Begründung des Einschlusses einer nachweislich weniger als</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vier Wochen andauernden Herpes-Infektion bleibt jedoch ungeachtet der Einordnung in das Studien-Listing nach wie vor inakzeptabel, da das Zeit-Kriterium von der CDC selbst festgelegt wurde und entsprechend zu beachten ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Berücksichtigung der vom pU festgelegten Operationalisierung der AIDS-definierenden Ereignisse als adäquat 	
<p>S. 8, Zeilen 26-37/ S. 9, Zeilen 1-13</p> <p>S. 39, Zeilen 34-35/ S. 40, Zeilen 1-29</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Anders als in der Studie G311-1089 (in der sich kein Unterschied zwischen den Armen zeigt), schätzt das IQWiG das Ergebnis für den Endpunkt nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche in der Studie G292-0109 als nicht sicher interpretierbar ein.</p> <p>Das IQWiG begründet die Bewertung mit einer Restunsicherheit dahingehend, dass in die Studie möglicherweise Patienten mit einer Umstellungsindikation eingeschlossen wurden. Diese Vermutung begründet das IQWiG insbesondere mit der hohen Differenz zwischen den Abbruchraten beider Arme nach vier Wochen (0,9%), die zu Woche 48 mit 1,6% nach Auffassung des IQWiG „nur geringfügig“ höher ist. Der Unterschied in der Abbruchrate könnte nach Vermutungen des IQWiG maßgeblich durch frühzeitige Abbrüche infolge von Nebenwirkungen der bisherigen Therapie und die Kenntnis der Patienten über die Fortführung dieser Therapie bedingt sein, und könnte auch das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten der Intervention für den Endpunkt Abbruch aufgrund UE erklären.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurden die Studien GS-US-292-0109 und GS-US-311-1089 zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen getrennt betrachtet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien für diesen Endpunkt war aufgrund der gegenläufigen Effekte in den Studien für diesen Endpunkt nicht angebracht.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich zwar im STB-Stratum der Studie GS-US-292-0109 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von FTC/TAF. Für die Studie GS-US-311-1089 zeigte sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen.</p> <p>Aus den für das STB-Stratum der Studie GS-US-292-0109 gelieferten Informationen zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen geht her-</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>In Studie G292-0109 wird die Umstellung auf FTC/TAF mit der unveränderten Fortführung der bestehenden FTC/TDF-basierten Therapie verglichen; eingeschlossen wurden virologisch supprimierte, HIV-1-infizierte Patienten, die zuvor in verschiedenen klinischen Studien von Gilead mit FTC/TDF in Kombination mit EFV, ATV/c bzw. ATV/r oder EVG/c behandelt wurden; hier relevant ist ausschließlich das Stratum mit EVG/c als Kombinationspartner.</p> <p>Der Vermutung des IQWiG, es könnten Patienten mit Nebenwirkungen und damit einer Umstellungsindikation eingeschlossen worden sein, steht prinzipiell entgegen, dass bei einer Studie, in der im Vergleichsarm die Fortführung der bestehenden Therapie über mindestens 96 Wochen gefordert ist, grundsätzlich davon auszugehen ist, dass Patienten, die eine Umstellungsindikation aufweisen, von ihren Behandlern keinesfalls in diese Studie eingeschlossen werden – dies wäre sowohl medizinisch fragwürdig als auch ethisch nicht vertretbar. Auch vor dem Hintergrund, dass 91,1% der Patienten des STB-Stratums bei Einschluss in die Studie G292-0109 über 144 Wochen und 8,9% über 96 Wochen mit einer unveränderten antiretroviralen Therapie vorbehandelt und als Studienpatienten regelmäßig monitoriert und engmaschig betreut wurden, ist davon auszugehen, dass keine umstellungsindizierenden Nebenwirkungen vorgelegen haben. Zusammenfassend muss damit bei den hier eingeschlossenen Patienten davon ausgegangen werden, dass die Therapie von ihnen grundsätzlich sehr gut vertragen wurde. Die Vorgehensweise und Bewertung des IQWiG basiert hier ausschließlich auf einer Hypothese.</p>	<p>vor, dass im Laufe der Studie insgesamt 2 Patienten des Stratums aus FTC/TDF-Arm die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen haben. Da die Therapieabbrüche erst spät im Therapieverlauf stattgefunden haben, wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten des STB-Stratums der Studie GS-US-292-0109 keine Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen vorlag.</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im STB-Stratum der Studie G292-0109 hat kein Patient unter FTC/TAF die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen, dem gegenüber haben zwei Patienten (0,9%) unter FTC/TDF aufgrund eines UE die Therapie abgebrochen (jeweils in Kombination mit EVG/c); die Therapieabbrüche unter FTC/TDF erfolgten zu Tag 193, resp. Tag 430 und der Unterschied zwischen FTC/TAF und FTC/TDF ist statistisch signifikant.</p> <p>Da die oben beschriebene Hypothese des IQWiG hinsichtlich der Ursache der frühen Therapieabbrüche somit im STB-Stratum der Studie G292-0109 nachweislich nicht zutrifft, ist das Ergebnis für den Endpunkt nebenwirkungsbedingte Therapieabbrüche im STB-Stratum der Studie G292-0109 valide interpretierbar und damit zu berücksichtigen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Berücksichtigung des klinischen Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund UE“ in Studie G292-0109 	
Seite 70, Zeilen 3-8	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG deutet in seiner Bewertung eine Falschaussage von Gilead hinsichtlich der virologischen Suppression der Patienten zu Studieneinschluss in die Studie G311-1089 an. So beschreibt das IQWiG wie folgt:</p> <p><i>„Die Patienten in der Studie 311-1089 mussten zum Zeitpunkt des Screenings über mindestens 6 konsekutive Monate virologisch supprimiert sein (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml). Der pU behauptet in Modul 4 A, dass alle Patienten bei Stu-</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>dieneinschluss / Screening eine Viruslast von < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml aufwiesen. Gemäß Studienbericht wurde zu Studienbeginn jedoch bei 4 Patienten je Studienarm (etwa 1,2 %) eine Viruslast ≥ 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml festgestellt (siehe Tabelle 9).“</i></p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Der Zeitpunkt des Studienbeginns (Screening) ist der Zeitpunkt, zu dem die Patienten mit Unterzeichnen der Einverständniserklärung hinsichtlich ihrer Eignung für die Studie überprüft und entsprechend ihrer Eignung ein- oder ausgeschlossen werden; dies ist damit auch der maßgebliche Zeitpunkt für die Überprüfung der Studienpopulation im Hinblick auf mögliche nebenwirkungsbedingte oder sicherheitsrelevante Umstellungsindikationen. Der Zeitpunkt des Therapiebeginns (Baseline) hingegen beschreibt den Zeitpunkt des tatsächlichen Starts der Einnahme der Studienmedikation für den einzelnen Patienten; dieser liegt naturgemäß einige Zeit (Studie G311-1089: ca. 30 Tage) nach dem Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>Die „Behauptung“ von Gilead, dass „alle Patienten zu Studieneinschluss/ Screening eine Viruslast von <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml aufwiesen“, bezieht sich – wie auch korrekt beschrieben – auf den Zeitpunkt des Studieneinschlusses/ Screenings: Diese Aussage ist somit nachweislich korrekt (zumal die virologische Suppression zum Zeitpunkt des Screenings auch ein Einschlusskriterium war). Die vom IQWiG zitierten Zahlen hingegen beziehen sich nicht, wie vom IQWiG beschrieben, auf den Studienbeginn (Screening), sondern auf den Therapiebeginn (Baseline) – siehe Studienbericht (Table 8-5. Baseline Disease Characteristics).</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <ul style="list-style-type: none"> - (Richtigstellung) 	
	WEITERE ASPEKTE	
Seite 72, Zeilen 14-16	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG beschreibt TDF und TAF als „ <i>Tenofovir-Salze</i> “: „ <i>Bei den Patienten beider Studien würde zwar in der Vortherapie ein anderes Tenofovir-Salz eingesetzt (TDF statt TAF), allerdings bedeute der Ausschluss von TDF-assoziierten Resistenzen gleichzeitig auch den Ausschluss von Resistenzen gegenüber TAF.</i> “ <u>Position Gilead Sciences:</u> Tenofoviralfenamid ist ein Phenylmonophosphoramidat und Tenofoviridisoproxil ist ein Bis(isopropylloxycarbonyloxymethyl)ester; es handelt sich bei TAF und TDF um die chemisch unterschiedlichen Strukturen Amidat und Diester, und damit nicht um Salze von Tenofovir. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <ul style="list-style-type: none"> - (Richtigstellung) 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
S. 4, Zeilen 15-18 S. 13, Zeilen	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG kritisiert, dass „ <i>der pU die Fragestellungen 2 und 4 (therapienaive beziehungsweise vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren) in seinem Dossier nicht betrachtet</i> “, erklärt, dass „ <i>diesem Vorgehen nicht gefolgt wird</i> “ und beschreibt weiter, dass „ <i>die vorlie-</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Der G-BA hat für die Patientengruppen a, b und d keinen Zusatz-

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
13-17	<p><i>gende Bewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt wird“.</i></p> <p>Zur Erläuterung der Rationale für diese Vorgehen von Seiten Gilead schreibt das IQWiG wie folgt: „Der pU führt aus, weshalb er für die Populationen der therapienaiven und vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie angefragt hat. Er begründet dies damit, dass die Leitlinienempfehlungen zwischen Jugendlichen und Erwachsenen nicht grundsätzlich voneinander abweichen und davon auszugehen sei, dass der Anteil der Jugendlichen unter 1% der errechneten Zielpopulation läge. Als Folge bearbeitet der pU in seinem Dossier die Fragestellungen 2 und 4 nicht.“</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Wie im Dossier ausführlich beschrieben, wurde für die Population der Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg vor folgendem Hintergrund kein Beratungsgespräch beim G-BA beantragt und keine separate zVT angefragt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Während für kleine Kinder teilweise spezifischere Leitlinien vorliegen, wird die Population der Adoleszenten hinsichtlich der Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie den erwachsenen HIV-Infizierten in den Leitlinien teils gleichgestellt, und auch die existierenden Leitlinien für Adoleszenten weichen hinsichtlich der empfohlenen Therapiestrategien nicht grundsätzlich von den Leitlinien für Erwachsene ab. Die zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten ist per se eine individuelle antiretrovirale 	nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet, da keine (geeigneten) Daten vorlagen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie, so dass auch potentielle altersspezifische Unterschiede mit berücksichtigt sind (dies bestätigt auch der G-BA mit seinen zVT-Festlegungen für antiretroviral vorbehandelte Adoleszente [69, 70]).</p> <p>2. Der Anteil der HIV-infizierten Kinder (Robert Koch-Institut [RKI]: Kinder und Jugendliche bis 15 Jahre) umfasste mit 200 Patienten nur rund 0,25% aller im Jahr 2013 mit HIV lebenden Patienten in Deutschland [71]. Im aktuellen Epidemiologischen Bulletin zum Jahr 2014 wurde die Population der Kinder nicht mehr separat ausgewiesen, was darauf schließen lässt, dass die Population schlichtweg nicht mehr quantifizierbar ist [72]. Für die ebenfalls zugelassene und damit nutzenbewertungsrelevante Population der 15- bis 17-Jährigen gibt es zwar keine Angaben, da HIV-Infektionen in Deutschland jedoch in den letzten zehn Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auftraten [72], ist davon auszugehen, dass der Anteil der Jugendlichen, die zulassungsgemäß mit FTC/TAF behandelt werden können, auch einschließlich der vom RKI nicht separat ausgewiesenen Population der Jugendlichen zwischen 15 und 17 Jahren unter 1% der errechneten Zielpopulation liegt. Wie der G-BA selbst anmerkt, lässt diese Angabe keine adäquate Quantifizierung der hier relevanten Patientenpopulation der Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren zu [69, 70].</p> <p>Die Adoleszenten wurden im vorgelegten Dossier bei der Ermittlung respektive Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen (Modul 3, Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5) und bei der Darstellung der Kosten (Modul 3, Abschnitt 3.3) daher nicht geson-</p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dert aufgeführt, sondern es wurde nur eine nach Behandlungsstatus unterteilte Gesamtpopulation aus Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahren und ≥ 35 kg) betrachtet. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA in den Verfahren zu Dolutegravir (DTG) (2014-02-15-D-099) und DTG/ Abacavir (ABC)/ Lamivudin (3TC) (2014-10-01-D-131) durch die entsprechenden Beschlüsse respektive in den Tragenden Gründen zum Beschluss bestätigt [69, 70].</p> <p>Entgegen der Darstellung des IQWiG lag für die Population der Jugendlichen (≥ 12 Jahren und ≥ 35 kg) im hier vorliegenden Verfahren keine zVT des G-BA vor, gegen die eine Bewertung durchgeführt werden konnte – wie in Modul 3 ausführlich begründet, hat Gilead für diese Population keine zVT beim G-BA angefragt.</p> <p>Die eigene Vollständigkeitsprüfung des IQWiG auf Basis der Studienliste des pU zu FTC/TAF (Stand zum 21.03.2016) und der Suche in Studienregistern zu FTC/TAF (letzte Suche am 01.06.2016) identifizierte im Übrigen keine für die Fragestellungen 2 und 4 relevanten Studien.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • - (Richtigstellung) 	
S. 89, Zeilen 11-14 und Zeilen 30-32	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG bezeichnet die Jahrestherapiekosten für FTC/TAF aufgrund fehlender Rabatte als nicht nachvollziehbar und berechnet die Kosten im Rahmen der Nutzenbewertung neu. So beschreibt das IQWiG wie folgt:</p> <p>„Die Angaben des pU zu den Kosten von FTC/TAF sind</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Die Kostenberechnung sowie Jahrestherapiekosten sind dem Beschluss sowie den Tragenden Gründen zu entnehmen.

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 93, Tabelle 23	<p><i>aufgrund fehlender Angaben zur Höhe der Rabatte nicht nachvollziehbar. Das Präparat wird erst ab dem 15.05.2016 in der Lauer-Taxe gelistet. Der Apothekenverkaufspreis beträgt 2545,85 € für eine Packung mit 90 Tabletten mit Rabatten von 1,77 € und 136,92 €.“</i></p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Als Apothekenverkaufspreis⁹ für eine Packung FTC/TAF mit 90 Tabletten gibt das IQWiG 2.545,85 € an, und beziffert die dazugehörigen Rabatte mit 1,77 € und 136,92 €.</p> <p>Der Apothekenverkaufspreis von FTC/TAF liegt nicht bei 2.545,85 €, sondern bei 2.454,85 €; dieser Preis wurde in Modul 3 in Tabelle 3-22 korrekt von Gilead angegeben und ist auch in der Lauer-Taxe korrekt gelistet. Nach Abzug der vorgeschriebenen Rabatte, in Modul 3 konkret beschrieben und angegeben als Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 und 1a SGB V (136,92 €) und Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V (1,77 €), beträgt der GKV-relevante Preis für eine Packung mit 90 Tabletten demnach 2.316,16 €. Die Jahrestherapiekosten betragen daher, wie auch in Modul 3 korrekt angegeben, 9.393,32 €.</p> <p>Die vom IQWiG in der Nutzenbewertung neu berechneten Jahrestherapiekosten von 9.762,37 € beruhen auf einem falschen Apothekenverkaufspreis und falschen Rabatten (die vom IQWiG für den Apothekenverkaufspreis von 2.545,85 €, angegebenen Rabatte von</p>	

⁹ Apothekenverkaufspreis einschließlich Mehrwertsteuer

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1,77 € und 136,92 € beziehen sich auf den korrekten Apothekenverkaufspreis von 2.454,85 €).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - (Richtigstellung) 	
S. 61, Zeilen 10-14	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG kritisiert, dass in der Methodik für Sensitivitätsanalysen weder die explizit im Dossier verwendeten noch die in den Studienberichten dargestellten Sensitivitätsanalysen beschrieben werden.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Vor dem Hintergrund, dass eine ergebnisunabhängige Festlegung der Methodik tatsächlich unabhängig und vor Kenntnis der tatsächlichen Ergebnisse spezifiziert werden sollte, wurden in dem Abschnitt zur Methodik der Sensitivitätsanalysen die interessierenden Sensitivitätsanalysen beschrieben. Da die Recherche nach relevanten, für die Nutzenbewertung geeigneten Studien erst nach Beschreibung der Methodik erfolgt, erscheint eine Festlegung der in den Studien verwendeten Analysen nicht sinnvoll, wenn diese zu diesem Zeitpunkt eigentlich noch nicht bekannt sind.</p> <p>Diesen Überlegungen folgend, wurden im entsprechenden Methodik-Abschnitt die interessierenden Analysen beschrieben, ohne auf die tatsächlich verwendeten Analysen in den Studien einzugehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - (Erklärung) 	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

- [1] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11. Dezember 2015.
- [2] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 8.0. 2015.
- [3] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. 2016.
- [4] Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, Churchill D, Dunn D, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). 2016.
- [5] Australasian Society for HIV Medicine. Antiretroviral Guidelines (US DHHS Guidelines with Australian Commentary). 2015.
- [6] HIV AIDS Italian Expert Panel. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. 17 Dicembre 2015.
- [7] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2015 du rapport 2013. 2015.
- [8] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren. Richtlijn HIV. 2.2. Keuze van antiretrovirale therapie bij naïeve volwassen patiënten. 2016.
- [9] New York State Department of Health AIDS Institute. Antiretroviral therapy. 2016.
- [10] Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2016). 2016.
- [11] Borges AH, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Stellbrink H-J, Uzdaviniene V, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large European HIV Cohort. Abstract Number: 46. CROI 2016.
- [12] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [13] Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. J Infect Dis. 2013 May 1;207(9):1359-69.
- [14] Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. Antiviral research. 2016 Jan;125:63-70.
- [15] Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2016 Jul 12;316(2):191-210.

- [16] Hughes MD. 17: The Evaluation of Surrogate Endpoints in Practice: Experience in HIV. In: Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M, Hrsg. The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005. S. 295-321.
- [17] Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. The New England journal of medicine. 1996 Oct 10;335(15):1091-8.
- [18] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 191. 12. September 2013.
- [19] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection – Draft. EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3. 2013.
- [20] Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years – United States, 2008 (Appendix A: AIDS-Defining Conditions). Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recommendations and Reports. 2008;Vol. 57.
- [21] French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. AIDS. 2004 Aug 20;18(12):1615-27.
- [22] Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious diseases. 2010 Apr;10(4):251-61.
- [23] Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. Clin Infect Dis. 2012 Feb 1;54(3):424-33.
- [24] Novak RM, Richardson JT, Buchacz K, Chmiel JS, Durham MD, Palella FJ, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: incidence and implications for mortality. AIDS. 2012 Mar 27;26(6):721-30.
- [25] Ratnam I, Chiu C, Kandala NB, Easterbrook PJ. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome in an ethnically diverse HIV type 1-infected cohort. Clin Infect Dis. 2006 Feb 1;42(3):418-27.
- [26] Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, Jr., et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2005 Mar 4;19(4):399-406.
- [27] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil. 5. Dezember 2013.
- [28] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid. 16. Juni 2016.

- [29] European Medicines Agency. Assessment report: Stribild. International non-proprietary name: elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir disoproxil. Procedure No: EMEA/H/C/002574/0000. 2013.
- [30] Gilead Sciences International Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vitekta 85 mg Filmtabletten (Elvitegravir). Stand der Information: März 2016.
- [31] European Medicines Agency. Assessment report: Genvoya. International non-proprietary name: elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide. Procedure No: EMEA/H/C/004042/0000. 2015.
- [32] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: September 2015.
- [33] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [34] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Descovy 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: April 2016.
- [35] European Medicines Agency. Assessment report: Eviplera. International non-proprietary name: emtricitabine / rilpivirine / tenofovir disoproxil Procedure No: EMEA/H/C/002312. 2011.
- [36] European Medicines Agency. Assessment report: Odefsey. International non-proprietary name: emtricitabine / rilpivirine / tenofovir alafenamide Procedure No: EMEA/H/C/004156/0000. 2016.
- [37] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [38] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juni 2016.
- [39] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 127. 12. April 2012.
- [40] Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *The New England journal of medicine*. 2006 Jan 19;354(3):251-60.
- [41] Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Dec 15;43(5):535-40.
- [42] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, konsentiert Version vom 4. März 2010.
- [43] Esser S, Mauss S, Pauli R, Jaeger H, Stephan C, Stoehr A, et al. 48 Week Data of Atripla®, Eviplera® or Stribild® in Routine Clinical Use: Efficiency and Safety of Single Tablet Regimens (STRs) in HIV-Infected Patients Included in the German STRike Cohort. Poster PE8/17. The European AIDS Conference 2015, 21-24 October 2015, Barcelona, Spain. 2015.
- [44] Esser S, Pauli R, Stephan C, Stoehr A, Moll A, Jaeger H, et al. Persistency of Single Tablet Regimens (STRs) in Daily Clinical Routine - A Comparison

- between FTC/TDF-based STRs for Treatment of HIV-Infected Patients: Data from the German STRike Cohort. Poster PE8/27. EACS 2015, 15th European AIDS Conference, 21-24 October 2015, Barcelona, Spain. 2015.
- [45] Campo R, DeJesus E, Bredeek UF, Henry K, Khanlou H, Logue K, et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis*. 2013 Jun;56(11):1637-45.
- [46] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. Woche 48. GS-US-292-0109. 2016.
- [47] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. GS-US-311-1089. 2016.
- [48] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3b Randomized, Open-Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) plus Emtricitabine (FTC) and Tenofovir DF (TDF) to the Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single-Tablet Regimen (EVG/COBI/FTC/TDF) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Patients. GS-US-236-0121. 2014.
- [49] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3 Randomized, Open-Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF) Fixed-dose Regimen in Virologically-Suppressed, HIV-1 Infected Patients. GS-US-264-0106. 2012.
- [50] Koteff J, Brennan C, Aboud M, Granier C, Wynne B, Gartland M, et al. Measuring Safety and Satisfaction of ABC/DTG/3TC in a Switch Trial: Secondary Endpoints from the STRIVING Study. Abstract LBPS10/1. EACS 2015, 15th European AIDS Conference, 21-24 October 2015, Barcelona, Spain. 2015.
- [51] Gilead Sciences Inc. Zusatzdokumente – A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. Woche 96. GS-US-292-0109. 2016.
- [52] Zack J, Chu H, Chuck S, Rhee M, Koziara J, West S, et al. Bioequivalence of Two Co-formulations of Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combinations with 200/10 mg and 200/25 mg. *J Bioequiv Availab*. 2016;8.
- [53] Gilead Sciences GmbH. Ergänzende Unterlagen zum Dossier Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Descovy®) im Rahmen der Stellungnahme (2016-05-15-D-228) gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO. 2016.
- [54] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international, Suppl*. 2013;3(1):1-150.
- [55] Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81.

- [56] Scarpino M, Pinzone MR, Di Rosa M, Madeddu G, Foca E, Martellotta F, et al. Kidney disease in HIV-infected patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Oct;17(19):2660-7.
- [57] Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014 Jul 19;384(9939):241-8.
- [58] Capeau J. Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2011 Dec;53(11):1127-9.
- [59] Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dube MP. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol*. 2004 Jan;61(1):1-6.
- [60] Choi AI, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Volberding PA, Shlipak MG. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation*. 2010 Feb 9;121(5):651-8.
- [61] Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, Tien PC, Karim R, Cohen MH, et al. Pre-existing albuminuria predicts AIDS and non-AIDS mortality in women initiating antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2011;16(4):591-6.
- [62] Gravemann S, Brinkkoetter PT, Vehreschild JJ, Franke B, Ehren K, Bunemann E, et al. Low-grade proteinuria is highly prevalent in HIV-positive patients on antiretroviral treatment. *AIDS*. 2014 Jul 31;28(12):1783-9.
- [63] Jun M, Turin TC, Woodward M, Perkovic V, Lambers Heerspink HJ, Manns BJ, et al. Assessing the Validity of Surrogate Outcomes for ESRD: A Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2015 Sep;26(9):2289-302.
- [64] Gilead Sciences GmbH. Extraktion zu Jun et al.: Assessing the Validity of Surrogate Outcomes for ESRD: A Meta-Analysis. 2016.
- [65] Ringe JD, Dreher R, Genth E. Qualitätssicherung in der Rheumatologie. 3.35 Osteoporose. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Kommission für Qualitätssicherung; 2008.
- [66] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2014 Oct;25(10).
- [67] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Open-Label Study to Evaluate Switching from a TDF-Containing Combination Regimen to a TAF-Containing Combination Single Tablet Regimen (STR) in Virologically-Suppressed, HIV-1 Positive Subjects. Clinical Study Protocol. GS-US-292-0109. 2012.
- [68] Gilead Sciences Inc. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Switch Study to Evaluate F/TAF in HIV-1 Positive Subjects who are Virologically Suppressed on Regimens containing FTC/TDF. Clinical Study Protocol. GS-US-311-1089. 2013.
- [69] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
- [70] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-

Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.

[71] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 44. 3. November 2014.

[72] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 9. November 2015.

5.2 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	19. August 2016
Stellungnahme zu	Emtricitabin/Tenofoviralfenamid – Descovy®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Am 15.08.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Descovy®) (IQWiG, 2016).</p> <p>Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wird in Kombination mit anderen anti-retroviralen 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 (Gilead Sciences International Ltd, 2016).</p> <p>Zusammenfassend stellt das IQWiG in seiner Nutzenbewertung für die verschiedenen Therapiesituationen keinen Zusatznutzen bzw. einen höheren Schaden fest (siehe Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 5: Ergebnisse der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für die Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Descovy®) (IQWiG, 2016)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Frage</th> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>zVT</th> <th>Subgruppe</th> <th>Ausmaß u. Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Therapienaive Erwachsene</td> <td>NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin In Kombination mit dem</td> <td></td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table>		Frage	Anwendungsgebiet	zVT	Subgruppe	Ausmaß u. Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	1	Therapienaive Erwachsene	NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin In Kombination mit dem		Zusatznutzen nicht belegt	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>		
Frage	Anwendungsgebiet	zVT	Subgruppe	Ausmaß u. Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens										
1	Therapienaive Erwachsene	NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin In Kombination mit dem		Zusatznutzen nicht belegt										

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
		NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden.		
2	therapienaive Jugendliche ^a	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	Zusatznutzen nicht belegt	
3	vorbehandelte Erwachsene (ohne Umstellungsindikation)	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.	PI/b-Regime	Anhaltspunkt für einen höheren Schaden; Ausmaß: gering
	vorbehandelte Erwachsene (mit Umstellungsindikation)		andere Regime	Beleg für einen höheren Schaden; Ausmaß: beträchtlich
4	vorbehandelte Jugendliche ^a		Zusatznutzen nicht belegt	
<p>a: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI/b: geboosterter Protease-Inhibitor (geboostert mit Ritonavir oder Cobicistat); TAF: Tenofoviralfenamid</p>				

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (BI) nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG und dem Frühbewertungsdossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zu Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Descovy®). BI ist Zulassungsinhaber des nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitors (NNRTI) Nevirapin (Viramune®) zur Behandlung von HIV-1-Infizierten, der in Europa seit 1998 zugelassen ist (Europäische Kommission, 2016).</p>	
<p>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der Nutzenbewertung von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend.</p> <p>Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird - wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, das eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater auf die vom IQWiG ge-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben auch auf diese Fragen Stellung zu beziehen, wäre einer Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>
<p>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündli-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Zusammenfassende Dokumentation wird nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung online auf der Homepage des G-BA veröffentlicht.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p> <p>Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Europäische Kommission. 2016. Viramune - Summary of Product Characteristics. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000183/WC500051481.pdf [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [2] Gilead Sciences International Ltd. 2016. Fachinformation/Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Descovy®. Verfügbar: <http://fachinfo.de> [Aufgerufen am 16.08.2016].
- [3] IQWiG. 2016. IQWiG-Berichte - Nr. 420 Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1473/2016-05-15_D-228_Emtricitabin-Tenofoviralafenamid_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf [Aufgerufen am 15.08.2016].

5.3 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH

Datum	30.08.2016
Stellungnahme zu	<i>Stellungnahme - Emtricitabin/Tenofoviralfenamid - 2016-05-15-D-228 (Descovy)</i>
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP & DOHME</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp Dohme

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>In der Dossierbewertung Seite 3 Tabelle 2</p> <p>Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von FTC/TAF</p> <table border="1" data-bbox="176 655 1359 1272"> <thead> <tr> <th data-bbox="176 655 342 727">Fragestellung</th> <th data-bbox="347 655 712 727">Anwendungsgebiet</th> <th data-bbox="716 655 1359 727">Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="176 730 342 927">1</td> <td data-bbox="347 730 712 927">therapienaive Erwachsene</td> <td data-bbox="716 730 1359 927">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.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="176 930 342 970">2</td> <td data-bbox="347 930 712 970">therapienaive Jugendliche^a</td> <td data-bbox="716 930 1359 970">Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="176 973 342 1013">3</td> <td data-bbox="347 973 712 1013">vorbehandelte Erwachsene</td> <td data-bbox="716 973 1359 1161" rowspan="2">Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="176 1016 342 1161">4</td> <td data-bbox="347 1016 712 1161">vorbehandelte Jugendliche^a</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="188 1169 904 1198">a: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg</p> <p data-bbox="188 1204 1308 1262">FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; TAF: Tenofoviralfenamid</p> <p>Anmerkung MSD:</p>	Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	1	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.	2	therapienaive Jugendliche ^a	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin	3	vorbehandelte Erwachsene	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	4	vorbehandelte Jugendliche ^a	
Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA													
1	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.													
2	therapienaive Jugendliche ^a	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin													
3	vorbehandelte Erwachsene	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.													
4	vorbehandelte Jugendliche ^a														

Stellungnehmer: MSD Sharp Dohme

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>MSD begrüßt die Erweiterung des zVT-Korbs für therapienaive Erwachsene um die Wirkstoffe Rilpivirin und Dolutegravir. MSD bittet um Erläuterung, warum der zVT Korb zum jetzigen Zeitpunkt erweitert wurde, da die Beschlüsse zu Rilpivirin und Dolutegravir schon im geraume Zeit vorliegen:</p> <p>Rilpivirin Beschluss vom: 5. Juli 2012 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf</p> <p>Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil Beschluss vom: 5. Juli 2012 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf</p> <p>Dolutegravir Beschluss vom: 7. August 2014 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf</p> <p>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin Beschluss vom: 19. März 2015 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf</p>	<p>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 dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp Dohme

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin; Beschluss vom: 5. Juli 2012; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf; Zugriff am: 26.08.2016

Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil ; Beschluss vom: 5. Juli 2012; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf Zugriff am: 26.08.2016

Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir; Beschluss vom: 7. August 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf Zugriff am: 26.08.2016

Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin; Beschluss vom: 19. März 2015; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf Zugriff am: 26.08.2016

5.4 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	30.08.2016
Stellungnahme zu	<i>Stellungnahme - Emtricitabin/Tenofovir-Alafenamid (Descovy®, Gilead Sciences GmbH)</i> <i>2016-05-15-D-228</i>
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Tenofoviralfenamidfumarat/Emtricitabin</i> ist in Deutschland seit April 2016 zur Therapie der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) in Kombination mit anderen antiretroviral wirksamen Substanzen verfügbar. Am 15. August 2016 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu <i>Tenofoviralfenamidfumarat/Emtricitabin</i> veröffentlicht.</p> <p>Zugelassen ist <i>Tenofoviralfenamidfumarat/Emtricitabin</i> bei Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren (Mindestkörpergewicht 35 kg), die mit HIV-1 infiziert sind [1]. Der Einsatz erfolgt dabei unabhängig davon, ob die Patienten vorbehandelt oder Therapie-naiv sind. Die Fachinformation weist ausdrücklich darauf hin, dass bei Patienten, welche als weitere Wirkstoffe einen HIV-Protease-Inhibitor (Lopinavir, Darunavir oder Atazanavir) und einen pharmakologischen Booster (Ritonavir oder Cobicistat) einnehmen, eine <i>Tenofoviralfenamidfumarat/Emtricitabin</i> Dosierung mit 10 mg <i>Tenofoviralfenamidfumarat</i> einzunehmen ist. Handelt es sich um eine Kombinationstherapie mit Dolutegravir, Efavirenz, Maraviroc, Nevirapin, Rilpivirin oder Raltegravir, so beträgt die</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dosierung von <i>Tenofoviralfenamidfumarat</i> 25 mg. Die Dosis von <i>Emtricitabin</i> ist hingegen konstant bei 200 mg.</p> <p>Aus der Fachinformation [1] geht außerdem hervor, dass pharmakologische Booster wie Ritonavir oder Cobicistat durch eine Inhibition von P-Glykoprotein zu einem Anstieg der Plasmakonzentration des <i>Tenofoviralfenamidfumarat</i>-Metaboliten Tenofovir führen. So wurden durch die Gabe von 25 mg <i>Tenofoviralfenamidfumarat</i> vergleichbare C_{max} und AUC-Werte gemessen wie durch die Gabe von 10 mg <i>Tenofoviralfenamidfumarat</i> als Bestandteil der Fixdosiskombination mit Elvitegravir, Emtricitabin und Cobicistat. Es darf somit davon ausgegangen werden, dass die Plasmaspiegel von <i>Tenofoviralfenamidfumarat</i> 10 mg bei gleichzeitiger Gabe eines pharmakologischen Boosters denen von 25 mg <i>Tenofoviralfenamidfumarat</i> ohne Booster gleichwertig sind.</p> <p>In seinem Bericht zur Nutzenbewertung von <i>Tenofoviralfenamidfumarat/Emtricitabin</i> stellt das IQWiG fest, dass die neue Wirkstoffkombination keinen Zusatznutzen in den betrachteten Patientengruppen aufweist (siehe https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1473/2016-05-15_D-228_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf).</p> <p>Im Gegenteil wird sogar festgestellt, dass bei Patienten ohne Indikation</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA hat für die Patientengruppen a, b und d keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet, da keine (geeigneten) Daten vorlagen.</p> <p>Auch für Patientengruppe d) [antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene] ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>für eine Umstellung ein Anhaltspunkt für einen gering höheren Schaden bei der Kombination mit HIV-Proteaseinhibitoren und einem pharmakologischen Booster sowie ein Beleg für einen beträchtlich höheren Schaden bei der Kombination mit anderen Wirkstoffen besteht. Laut dem IQWiG ist nicht auszuschließen, dass dieser Unterschied durch die unterschiedliche Dosierung von <i>Tenofoviralfenamidfumarat</i> hervorgerufen wird. Jedoch verweist die Fachinformation darauf, dass die 10 mg Dosierung mit Booster gleichwertige Plasmakonzentrationen hervorruft wie die 25 mg Dosierung ohne Booster. Es ist daher fraglich, ob der beobachtete Unterschied teilweise oder ausschließlich auf die unterschiedlichen Dosierung zurückzuführen ist. In die beiden vom IQWiG analysierten aktiv kontrollierten Studien (292-0109 & 311-1089) mit antiretroviral vorbehandelten Patienten wurden überwiegend Patienten eingeschlossen, bei denen keine medizinische Umstellungsindikation (beispielsweise aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen) vorlag. Eine Restunsicherheit bezüglich der Verteilung in der Gesamtpopulation bleibt allerdings.</p> <p>Wir stimmen mit dem IQWiG überein, dass eine Veränderung der antiretroviralen Therapie ohne medizinische Indikation nicht notwendigerweise einen Vorteil erbringt. So konnte z.B. in der ATAZIP-Studie ge-</p>	<p>Fazit für Patientengruppe d) In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen bei meta-analytischer Betrachtung der 48-Wochen-Daten bei dem Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von FTC/TAF feststellen. Die klinische Relevanz dieses statistisch signifikanten Ergebnisses bei dieser Patientengruppe sei dahingestellt.</p> <p>Es erscheint fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen. Da somit die statistisch signifikanten Ergebnisse nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichsthe-</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeigt werden, dass bei Patienten, die von Lopinavir/Ritonavir auf Atazanavir/Ritonavir umgestellt wurden, zwar die Spiegel an Triglyceriden im Blut sanken, aber zeitgleich in der Gruppe der umgestellten Patienten viel häufiger Erhöhungen der Bilirubin-Werte auftraten [2]. Die SWITCHMRK-Studien, welche eine Umstellung eines Lopinavir-basierten auf ein Raltegravir-basiertes Regime bei Patienten mit stabiler virologischer Suppression und ohne medizinische Indikation untersuchten mussten vorzeitig abgebrochen werden, da im Raltegravir-Arm vermehrt virologisches Versagen auftrat und eine Nichtunterlegenheit nicht nachgewiesen werden konnte [3].</p> <p>Außerhalb vom kontrollierten Setting klinischer Studien lieferte z.B. die kanadische CANOC-Kohorte Hinweise darauf, dass eine Veränderung des Therapieregimes trotz virologischer Suppression eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eines virologischen Versagens nach sich zieht [4]. Diese Sachlage wird von der europäischen Leitlinie reflektiert: Diese sieht ohne medizinische Indikation (z.B. Toxizität) <u>keine</u> Notwendigkeit für eine Veränderung eines funktionierenden Therapieregimes, selbst wenn dieses aus nicht mehr empfohlenen Wirkstoffen besteht [5].</p>	<p>rapie. In die Studien GS-US-292-0109 und 311-1089 wurden vorrangig Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen. Es ist fraglich, ob diese Therapiesituation die regelhafte Versorgung abbildet. Aus den Ergebnissen lässt sich kein Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Ein Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Gilead. Fachinformation Descovy. 2016.
2. J Mallolas, D Podzamczar, A Milinkovic, P Domingo, B Clotet, E Ribera, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(1):29-36.
3. JJ Eron, B Young, DA Cooper, M Youle, E Dejesus, J Andrade-Villanueva, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet.* 2010;375(9712):396-407.
4. M Hull, A Cescon, J Raboud, M Klein, S Walmsley, E Al., et al. Switching from first ART regimen while virologically suppressed is common in the CANOC cohort and is associated with increased risk of subsequent virologic failure. 20th International AIDS Conference; July 2014; Melbourne, Australia
5. European Aids Clinical Society, (Eacs). Guidelines Version 8.0. 2016.

5.5 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH

Datum	05. September 2016
Stellungnahme zu	Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Descovy®)
Stellungnahme von	ViiV Healthcare GmbH Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Basierend auf der vom IQWiG gewählten Einteilung der Populationen, nimmt ViiV Healthcare wie folgt Stellung:</p> <p>Dolutegravir in Kombination mit zwei Nukleosid-/ Nukleotidanaloga als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten</p> <p>Aus Sicht von ViiV Healthcare sollte aufgrund aktueller Anpassungen der deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Efavirenz nicht mehr Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sein. Nun gehört Efavirenz nicht mehr zu den empfohlenen Therapien bei nicht-vorbehandelten Patienten sondern wird nur noch als alternative Therapie in definierten Therapiesituationen in Betracht gezogen. Dies nimmt ViiV Healthcare zum Anlass die ZVT der nicht-vorbehandelten Population erneut anhand der vier Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 2 VerFO herzuleiten:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der	<p>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 dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerFO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>GKV erbringbar sein.</p> <p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Ad 1 Für die Behandlung von HIV-infizierten nicht-vorbehandelten Patienten stehen in Deutschland eine Reihe von Wirkstoffen aus vier Klassen zur Verfügung (siehe Tabelle 1). Die Fachinformationen der einzelnen Präparate sind dabei zu berücksichtigen.</p> <p>Tabelle 1: In Deutschland zugelassene antiretrovirale Wirkstoffe für die nicht-vorbehandelte Population (¹Merck, et al., 2016;²Janssen-Cilag international N. V., 2014;³Gilead Sciences GmbH, 2016;⁴ViiV Healthcare GmbH, 2016;⁵Gilead Sciences GmbH, 2016;⁶Merck, et al., 2014;⁷AbbVie Ltd, 2015;⁸ViiV Healthcare GmbH, 2016;⁹Janssen-Cilag international N. V., 2014;¹⁰ViiV Healthcare GmbH, 2015;¹¹Bristol-Myers Squibb GmbH Co.KgaA, 2016;¹²Gilead Sciences GmbH, 2016;¹³Bristol-Myers Squibb GmbH Co.KgaA, 2016;¹⁴ViiV Healthcare GmbH, 2015;¹⁵ViiV Healthcare GmbH, 2015;¹⁶ViiV Healthcare GmbH, 2016;¹⁷Bristol-Myers Squibb GmbH Co.KgaA, 2014;¹⁸Roche Registration, 2012;¹⁹Boehringer Ingelheim Internation GmbH, 2016;²⁰Gilead Sciences GmbH, 2016;²¹Bristol-Myers Squibb GmbH Co.KgaA, 2016;²²Gilead Sciences GmbH, 2016;²³Gilead Sciences GmbH, 2016)</p>	
Wirkstoffklasse	Wirkstoffen

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI)	Abacavir	
	Lamivudin	
	Tenofoviridisoproxil	
	Tenofovir-Alafenamid*	
	Emtricitabin	
	Didanosin	
	Stavudin	
	Zidovudin	
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Efavirenz	
	Nevirapin	
	Rilpivirin	
Proteaseinhibitoren (PI)	Atazanavir	
	Darunavir	
	Fosamprenavir	
	Indinavir	
	Lopinavir	
	Saquinavir	
	Nelfinavir	
	Ritonavir	
Integraseinhibitoren (INI)	Dolutegravir	
	Raltegravir	
	Elvitegravir**	
<p><i>*In drei verschiedenen Kombinationstabletten mit FTC, mit FTC und Elvitegravir/Cobicistat bzw. FCT und Rilpivirin verfügbar; **Als Einzelsubstanz in Deutschland nicht verfügbar (Kombinationspräparate Stribild®: EVG/c/FTC/TDF; oder Genvoya®: EVG/c/FTC/TAF)</i></p> <p>Maraviroc und Enfuvirtid sind nur für vorbehandelte Patienten zugelassen und daher an dieser Stelle nicht aufgeführt.</p> <p>Die drei in der Tabelle grau hinterlegten Substanzen besitzen lediglich</p>		

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine eingeschränkte Zulassung in der nicht-vorbehandelten Population:</p> <ul style="list-style-type: none">• Didanosin und Stavudin sind nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.• Rilpivirin ist nur für nicht-vorbehandelte Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml zugelassen. Patienten über 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml wiesen ein höheres Risiko eines virologischen Versagens gegenüber Efavirenz auf. (²⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012) <p>Präparate mit derartigen Indikationseinschränkungen in der nicht-vorbehandelten Population sollten aus Sicht von ViiV Healthcare nicht als ZVT für diese Population ausgewählt werden.</p> <p>Ad 2 Für die Behandlung von HIV-Infizierten kommt keine nicht medikamentöse Therapie in Frage.</p> <p>Ad 3 Für die Behandlung von HIV-Infizierten liegen folgende abgeschlossene G-BA Beschlüsse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V für die Population der nicht-vorbehandelten Patienten vor, zu:</p> <ul style="list-style-type: none">• Edurant®, Einzelsubstanz Rilpivirin, zugelassen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Es wurde ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. (²⁴Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012)• Eviplera®, fixe Kombination aus Emtrici-	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil ist zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Es wurde ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für die nicht-vorbehandelte Population festgestellt. ⁽²⁵⁾Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012)</p> <ul style="list-style-type: none">• Stribild®, fixe Kombination aus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil, zugelassen zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind. Ein Zusatznutzen konnte für nicht-vorbehandelte Patienten nicht belegt werden. ⁽²⁶⁾Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013)• Tivicay®, Einzelsubstanz Dolutegravir, zugelassen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren. Es wurde ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für nicht antiretroviral vorbehandelte Erwachsene festgestellt. ⁽²⁷⁾Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014)• Triumeq®, fixe Kombination aus Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Es wurde ein Hinweis für einen be-	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>trächtlichen Zusatznutzen für die Population der nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene festgestellt. (²⁸Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015)</p> <p>Insgesamt lässt sich für die nicht-vorbehandelte Population festhalten, dass nur zwei Wirkstoffe (Dolutegravir und Rilpivirin) einen Zusatznutzen zeigen konnten: Rilpivirin + 2 NRTIs einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen (nur für Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml), Dolutegravir einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Da es sich hierbei um ein sehr ähnliches Studiendesgin und um die gleiche ZVT handelt, kann darauf geschlossen werden, dass die Nutzenbewertungen in Relation gesetzt werden können und Dolutegravir einen höheren Zusatznutzen als Rilpivirin hat.</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse bisheriger Nutzenbewertungen (Ad 3), bei denen Dolutegravir den höchsten patientenrelevanten Zusatznutzen durch den G-BA bescheinigt bekommen hat, sowie aus der Schlussfolgerung in ad 1 bzgl. der Indikationseinschränkungen von Rilpivirin ergibt sich aus Sicht von ViiV Healthcare Dolutegravir in der Konsequenz dieser Kriterien als ZVT.</p> <p>Ad 4 Nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnis, der sich primär in Leitlinien, aktuellem Stand der Evidenz und im deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt, hat Dolutegravir eine bevorzugte Rolle.</p> <p><u>4.1 Leitlinien</u></p> <p>Heute wird Dolutegravir in Kombination mit 2NRTIs in allen relevanten</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Leitlinien empfohlen:</p> <p>4.1.1. Deutsch-österreichische Leitlinien</p> <p>Die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien (Stand Dezember 2015), empfehlen für die Erstlinientherapie unverändert eine Kombination von 2 NRTIs mit einer Reihe zugelassener Substanzen aus den Substanzklassen INI, PI/r und NNRTI (Abb. 1).</p> <div data-bbox="152 659 1077 1257" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #cccccc;"> <th style="width: 50%; padding: 5px;">Kombinationspartner 1</th> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 40%; padding: 5px;">Kombinationspartner 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle; font-size: 2em;">+</td> <td style="padding: 5px; vertical-align: top;"> <p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r </td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Abb. 1: Empfohlene und alternative Kombinationen zur Initialtherapie der HIV-Infektion (2015) (²⁹Deutsche Aids-Gesellschaft e V. (DAIG), et al., 2016)</p> <p>Die wesentlichen Neuerungen der deutsch-österreichischen-Leitlinien</p>	Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2	<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin 	+	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r 	
Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2					
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin 	+	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r 					

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>waren:</p> <ul style="list-style-type: none">• Elvitegravir/c (+TDF/FTC), Efavirenz und Lopinavir/r sind nur noch alternative Kombinationspartner• Der bisherige alternative PI Fosamprenavir/r ist ganz entfallen.• Es sind nur noch 6 Therapieregime empfohlen, wovon 50% INI-basiert sind.• Die bisher an dritter Stelle (hinter NNRTI und PI) genannte Substanzklasse INI steht nun an erster Stelle der sogenannten Kombinationspartner 2.• Nach der Neuordnung der Substanzen bzw. Substanzklassen in den deutsch-österreichischen Leitlinien steht Dolutegravir nun an erster Stelle der sogenannten Kombinationspartner 2. <p>4.1.2. Europäische Leitlinien</p> <p>In den europäischen Leitlinien (EACS-Guidelines) ist eine Kombination aus Efavirenz + 2 NRTIs bereits seit Oktober 2015 kein empfohlenes Regime mehr sondern nur noch ein Alternativregime. INI-basierte (4 von insgesamt 6 empfohlenen) Kombinationstherapien bilden in dieser Leitlinie den Schwerpunkt. Nur für Dolutegravir werden zwei Kombinationsregime empfohlen. (³⁰European Aids Clinical Society (EACS), 2015)</p> <p>4.1.3. Amerikanische DHHS-Leitlinien</p> <p>Die amerikanischen DHHS-Leitlinien empfehlen für die Ersttherapie seit Januar 2016 nur noch sechs Therapieregime, gemäß aktueller Version vom Juli 2016 sind dies (³¹Aidsinfo, 2016):</p> <ul style="list-style-type: none">• Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin,• Dolutegravir + Tenofovir-Disoproxilfumarat/Emtricitabin oder Te-	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>basierte Regime (auch keine PI/r basierten Regime mehr).</p> <p>Zusammenfassend ist in den relevanten evidenzbasierten Leitlinien ein klarer Trend zur Fokussierung auf INI-basierte Regime zu beobachten. PI/r und NNRTI basierte Regime verlieren an Bedeutung, sofern sie überhaupt noch gelistet sind. Auf Basis der derzeitigen Entwicklungen ist damit zu rechnen, dass auch andere Leitlinien in absehbarer Zeit auf die Empfehlung von NNRTI-basierten Regimen verzichten werden. Hintergrund dafür ist vor allem das ungünstige Nebenwirkungsprofil von Efavirenz, sowie die unterlegene Wirksamkeit von Rilpivirin bei Patienten mit hoher Viruslast. Im Gegensatz dazu ist Dolutegravir Bestandteil der empfohlenen Therapieregime in allen relevanten evidenzbasierten Leitlinien.</p> <p><u>4.2. Aktueller Stand der Evidenz</u></p> <p>Diese in den Leitlinien auf INIs und Dolutegravir fokussierten Empfehlungen werden gestützt durch den aktuellen Stand der Evidenz:</p> <p>4.2.1. Erstgenerations-Integraseinhibitoren</p> <p>In einer Metaanalyse von 114 randomisierten klinischen Studien zur Ersttherapie von HIV-infizierten Patienten (N=40.124) zeigte sich ein statistisch überlegenes Therapieansprechen für die Klasse der Integraseinhibitoren im Vergleich zur Klasse der NNRTI bzw. PI/r (34Lee, et al., 2014). In dieser Metaanalyse wurden Studien mit dem Zweitgenerations-Integraseinhibitor Dolutegravir noch nicht berücksichtigt.</p> <p>Viera et al. zeigten im indirekten Vergleich von 7 Studien zur Ersttherapie HIV-infizierter Patienten ein signifikant besseres Therapieansprechen des ersten verfügbaren INI Raltegravir gegenüber dem PI/r Lopi-</p>	

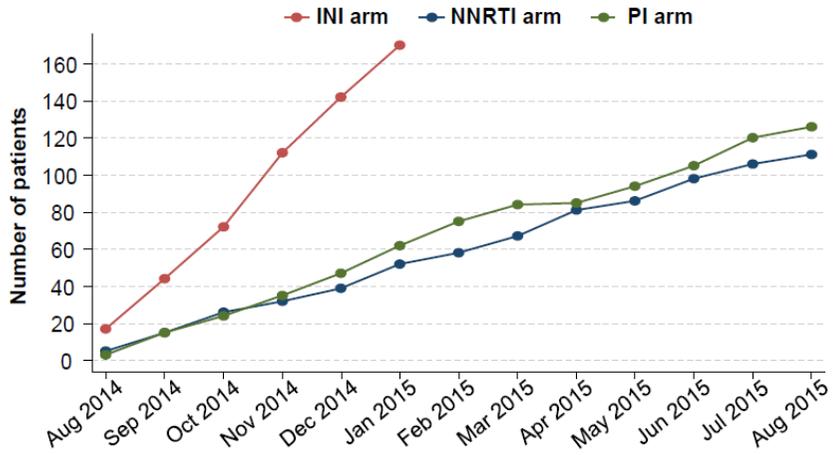
Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>navir/r, sowie einen nicht-signifikanten Trend zu einem besseren Therapieansprechen im Vergleich zu den PI/s Atazanavir/r, Darunavir/r und Fosamprenavir/r, sowie im Vergleich zum NNRTI Efavirenz (³⁵Vieira, et al., 2011).</p> <p>In der ACTG 5257 wurden drei Ersttherapien miteinander verglichen: Der PI/r Atazanavir/r (ATV/r) vs. dem PI/r Darunavir/r (DRV/r) vs. dem INI Raltegravir (RAL) jeweils in Kombination mit TDF/FTC. An dieser großen amerikanischen Studie nahmen 1.809 Patienten teil. Beim kombinierten Endpunkt aus virologischer Wirksamkeit und Verträglichkeit war Raltegravir beiden Proteasehemmern überlegen (³⁶Landowitz, 2014).</p> <p>4.2.1. Zweitgenerations-Integraseinhibitor</p> <p>Dolutegravir, der seit Januar 2014 zugelassene INI der zweiten Generation lieferte im breit angelegten klinischen Studienprogramm für die nicht-vorbehandelten Patienten überzeugende Ergebnisse: Erstmals zeigte ein neuer Wirkstoff ein signifikant besseres Therapieansprechen im Vergleich zu Efavirenz im primären Studienendpunkt (³⁷Walmsley, et al., 2013). Diese Überlegenheit zeigte sich ebenfalls nach 96 und 144 Wochen Therapie (³⁸Pappa, et al., 2014).</p> <p>Auch gegenüber dem potenten und in den DHHS-Leitlinien einzigen empfohlenen geboosterten PI DRV/r zeigte Dolutegravir eine statistisch signifikante Überlegenheit nach 48 und 96 Wochen (³⁹Molina, et al., 2015). Eine statistisch signifikante Überlegenheit wurde ebenso gegenüber dem geboosterten PI ATZ/r in der ARIA Studie gezeigt. (⁴⁰ViiV Healthcare GmbH, 2016)</p> <p>Im Vergleich zu Raltegravir zeigte sich bei vergleichbarem Therapiean-</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sprechen eine deutlich geringere Rate an Resistenzmutationen über bis zu 96 Wochen (⁴¹Raffi, et al., 2013).</p> <p>Diese Studienergebnisse verdeutlichen den hohen Stellenwert der Integraseinhibitoren in der modernen HIV-Therapie.</p> <p><u>4.3. Deutscher Versorgungsalltag</u></p> <p>Durch die Leitlinienempfehlungen und die Studienevidenz veränderte sich auch der deutsche Versorgungsalltag; so erhielten in Q1 2015 bereits 46% ein INI-basiertes Regime (⁴²Gilead Sciences GmbH, 2016, S. 68), dies entspricht nahezu der Hälfte aller Patienten. Für diesen Anteil ist vor allem Dolutegravir verantwortlich, der bereits 46% in der Klasse der INIs repräsentiert. Somit erhält fast jeder zweite Patient, der ein INI-basiertes Regime erhält, Dolutegravir. (³⁹Gilead Sciences GmbH, 2016) Der Anteil an neu eingestellten bzw. umgestellten Patienten ist noch wesentlich höher.</p> <p>Der bevorzugte Einsatz von INIs im deutschen Versorgungsalltag zeigt sich auch in der aktuell rekrutierenden PROPHET-Studie der DAGNAE e.V.: Ziel dieser praxisnahen multizentrischen Studie ist es, repräsentativ für Deutschland bei nicht-vorbehandelten HIV-infizierten Patienten Therapieerfolg und Krankheitskosten der in aktuellen Behandlungsleitlinien empfohlenen ART-Strategien abzubilden. Es sollen insgesamt 480 therapienaive HIV-infizierte Patienten in drei Armen zu je 160 Patienten prospektiv über 24 Monate beobachtet werden (Arm 1: INI + 2 NRTI, Arm 2: NNRTI + 2 NRTI, Arm 3: PI/r + 2 NRTI). Wie in Abb. 2 ersichtlich, war die Rekrutierung im INI-Arm bereits innerhalb von 6 Monaten abgeschlossen (N=168), während im NNRTI- und PI-Arm auch nach 11 Monaten erst knapp über 50% des Rekrutierungsziels erreicht war</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(N=82 bzw. N=92). Im INI-Behandlungsarm werden insgesamt 84% (50% ABC/3TC + DTG und 34% TDF/FTC + DTG des INI-Arms) mit einem Dolutegravir-basierten Regime behandelt. Dies zeigt die Präferenz und das Vertrauen der HIV-Behandler in die Substanzklasse der INIs im Allgemeinen und in Dolutegravir im Besonderen. (⁴³Wolf, et al., 2015)</p>  <p>Abb. 2 Rekrutierungsverlauf in der PROPHET-Studie über 12 Monate (⁴⁰Wolf et al. 2015)</p> <p><u>Schlussfolgerung zur Ableitung der ZVT anhand der 4 Kriterien für die nicht-vorbehandelte Population:</u></p> <p>Dolutegravir sollte aus Sicht von ViiV Healthcare die alleinige ZVT für die nicht-vorbehandelte Population werden, weil es alle Kriterien für die</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auswahl einer ZVT erfüllt. Wohingegen die Kriterien für Rilpivirin und Efavirenz nicht erfüllt werden. Somit würde die alleinige ZVT für nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten lauten:</p> <p>Dolutegravir in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga.</p> <p>Dolutegravir ist:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ohne Einschränkungen zugelassen für die gesamte nicht-vorbehandelte Population.2. (nicht relevant im HIV Markt).3. Nutzenbewertet durch den G-BA und als einziger Wirkstoff mit dem Ausmaß „beträchtlich“ für die gesamte Population therapie-naiver Erwachsener (Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei nicht antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen).4. In allen relevanten Leitlinien empfohlen, gestützt auf ein umfassendes klinisches Studienprogramm mit nachgewiesener Überlegenheit gegenüber Vertretern der PI/r (DRV/r, ATZ/r) - und NNRT (Efavirenz) - Substanzklassen und vergleichbarer Wirksamkeit mit Raltegravir, das jedoch mehr Resistenzmutationen hervorruft und das Kriterium 3 für eine ZVT nicht erfüllt. Die Rolle von Dolutegravir ist auch im deutschen Versorgungsalltag reflektiert, in dem HIV-Behandler und -Patienten Dolutegravir-basierte Regime als Standardtherapie auswählen. Hinzukommt, dass Dolutegravir inzwischen seit über 2,5 Jahren im deutschen Markt verfügbar ist. Darüber hinaus liegen im Rahmen von Studien Daten von bis zu 3 Jahren vor, die auch die langfristige Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Dolutegravir dokumentieren.	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dolutegravir ist somit die einzige HIV-Substanz, die uneingeschränkt sämtliche Kriterien der Bestimmung einer ZVT erfüllt. Jede andere HIV-Substanz hat bei zumindest einem der Kriterien relevante Einschränkungen.	

Referenzliste

1. Merck S, Dohme L. Fachinformation Crixivan® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/004918>.
2. Janssen-Cilag international N. V. Fachinformation Edurant® 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013490>.
3. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Emtriva® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008147>.
4. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Epivir® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/epivir>.
5. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Genvoya®. 2016.
6. Merck S, Dohme L. Fachinformation Isentress® 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/010718>.
7. AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra® 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/009789>.
8. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Kivexa® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008738>.
9. Janssen-Cilag international N. V. Fachinformation Prezista® 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/011601>.
10. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir® 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/012108>.
11. Bristol-Myers Squibb GmbH Co.KgaA. Fachinformation Reyataz® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008315>.
12. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Stribild® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008315>.
13. Bristol-Myers Squibb GmbH Co.KgaA. Fachinformation Sustiva® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008029>.
14. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir® 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008518>.

15. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Tivicay® 2015. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020003>.
16. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Triumeq® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020307>.
17. Bristol-Myers Squibb GmbH Co.KgA. Fachinformation Videx® 2014. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/005031>.
18. Roche Registration L. Fachinformation Viracept® 2012. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/006887>.
19. Boehringer Ingelheim Internation GmbH. Fachinformation Viramune® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/002647>.
20. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Viread® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/006250>.
21. Bristol-Myers Squibb GmbH Co.KgA. Fachinformation Zerit® 2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007729>.
22. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Descovy® 2016 01.09.2016 [cited 2016 April 2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021052>.
23. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Odefsey® 2016 01.09.2016 [cited 2016 Juni 2016]. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021120>.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil 2013. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf.

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir 2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf.
29. Deutsche Aids-Gesellschaft e V. (DAIG), Österreichische Aids-Gesellschaft (ÖAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion 2016. Available from: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Anlage%201%20LL%20055-001%20Version%206%2011-12-2015%20endgultige%20Version%20rev-2.pdf>.
30. European Aids Clinical Society (EACS). EACS Guidelines Version 8.0 (October 2015) 2015. Available from: http://www.eacsociety.org/files/2015_eacsguidelines_8_0-english_rev-20160124.pdf.
31. Aidsinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents 2016. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0>.
32. British H I.V. Association (BHIVA). British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update) 2016 [cited 2016]. Available from: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/summaries/treatment/ART-guidelines-for-HIV.pdf>.
33. GeSida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infeccion por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualizacion enero 2016) 2016 01.09.2016 [cited 2016]. Available from: http://www.gesida-seimc.org/guias_clinicas.php?mn_MP=406&mn_MS=407.
34. Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. PLoS One. 2014; 9(5): e97482.
35. Vieira MC, Kumar RN, Jansen JP. Comparative effectiveness of efavirenz, protease inhibitors, and raltegravir-based regimens as first-line treatment for HIV-infected adults: a mixed treatment comparison. HIV clinical trials. 2011; 12(4): 175-89.

36. Landowitz R. Randomized Controlled Trials and Antiretroviral Resistance - Efficacy and Tolerability of Atazanavir, Raltegravir, or Darunavir with FTC/Tenofovir: ACTG 5257. 2014.
37. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(19): 1807-18.
38. Pappa K, Baumgarten A, Felizarta F, Florence E, Portilla J, Walmsley S, et al. Once-Daily Dolutegravir + Abacavir/Lamivudine is Superior to Efavirenz/Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV Subjects: 144 - Week Results - SINGLE (ING114467). 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2014.
39. Molina JM, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *The Lancet HIV*. 2015; 2(4): e127-e36.
40. ViiV Healthcare GmbH. Superior Efficacy of Dolutegravir/Abacavir/Lamivudine FDC Compared With Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine FDC in Treatment-Naive Women With HIV-1 Infection: ARIA Study. 2016 22.07.2016. Report No.
41. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013; 13(11): 927-35.
42. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid (Genvoya®) - Modul 3A 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1317/2016-01-01_Modul3A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofovirafenamid.pdf.
43. Wolf E, Schewe K, Klauke S, Bickel M, Kuemmerle T, Baumgarten A, et al. First-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: Treatment decisions in the PROPHET study. 2015.

5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	5. September 2016
Stellungnahme zu	Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Descovy®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. August 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für die fixe Wirkstoffkombination Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Descovy®) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Descovy® wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind.</p> <p>Ausgehend von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie teilt das IQWiG seine Bewertung in vier Fragestellungen auf: (1) therapienaive Erwachsene, (2) therapienaive Jugendliche, (3) vorbehandelte Erwachsene und (4) vorbehandelte Jugendliche. Innerhalb der Fragestellung (3) unterscheidet das IQWiG weiterhin zwischen (a) Patienten ohne Umstellungsindikation und (b) Patienten mit Umstellungsindikation.</p> <p>Für (1) therapienaive Erwachsene sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an, da nach Angaben des IQWiG in allen vom Hersteller vorgelegten Studien die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt wurde. Für (2) therapienaive und (4) vorbehandelte Jugendliche wurde der Zusatznutzen als</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht belegt angesehen, da hier der Hersteller keine Daten vorgelegt hätte. Für (3a) vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation sieht das IQWiG bei Patienten mit geboostertem Protease-Inhibitor Regime als Kombinationspartner einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden (Ausmaß gering); bei Patienten mit anderen Regimen einen Beleg für einen höheren Schaden (Ausmaß beträchtlich), jeweils im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Bei beiden Gruppen wären Nebenwirkungen auf das Nervensystem mit unterschiedlichem Ausmaß aufgetreten. Die ebenso parallel festgestellten Vorteile bei Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse wurden nicht berücksichtigt, da diese vom IQWiG als nicht sicher interpretierbar eingeschätzt wurden. Für (3b) vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation wurde der Zusatznutzen als nicht belegt angesehen, da keine Daten vorgelegen hätten.</p>	
<p>Festlegung der zVT nicht nachvollziehbar</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie bei therapienaiven Erwachsenen mit HIV-1 Infektion legt der G-BA den NRTI-Backbone aus Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin fest. Zusätzlich spezifiziert der G-BA einen notwendigen dritten Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir), der in Kombination mit dem NRTI-Backbone zu geben sei, wobei diese Wirkstoffe über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden sollten.</p> <p>Die Entscheidung des G-BA zur Festlegung des zVT ist nicht transparent.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zunächst ist zu kritisieren, dass die Begründung zur Festlegung der zVT nicht transparent ist. Zwar liefern die veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche, jedoch ist die Auswahl der zVT nicht begründet und auf Basis der zur Verfügung gestellten Informationen nicht nachvollziehbar. Vor diesem Hintergrund werden hier tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gefordert, welche vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden sollten.</p> <p>Des Weiteren muss die Entscheidung des G-BA zur zVT auch inhaltlich hinsichtlich der fehlenden Berücksichtigung von Elvitegravir/Cobicistat als dritter Kombinationspartner hinterfragt werden.</p> <p>Der Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat in Kombination mit dem NRTI-Backbone aus Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin konnte die Vergleichbarkeit gegenüber der Kombination aus Efavirenz plus Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin im Rahmen der Zulassung auf Grundlage der Nichtunterlegenheitsstudie GS-US-236-0102 demonstrieren [1,2]. Es besteht seitens der Zulassungsbehörden daher kein Zweifel hinsichtlich der Gleichwertigkeit der Wirkstoffe.</p> <p>Die entsprechende Studie wurde auch zur Zusatznutzenbewertung durch den G-BA herangezogen, wo die Wirkstoffkombination aus Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil</p>	

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weder Überlegenheit noch Unterlegenheit gegenüber Efavirenz plus Tenofovir-disoproxil und Emtricitabin demonstriert hat (Zusatznutzen nicht belegt) [3]. Diese G-BA Bewertung hat demnach keine Belege auf Unterschiedlichkeit geliefert, welches insgesamt mit dem Bewertungsergebnis der Zulassungsbehörde übereinstimmt.</p> <p>Die relevanten Studienergebnisse und die darauf basierenden Bewertungen von Zulassungsbehörde und G-BA sprechen demnach für eine therapeutische Gleichwertigkeit von Elvitegravir/Cobicistat und Efavirenz mit NRTI-Backbone aus Tenofovir-disoproxil plus Emtricitabin.</p> <p>Eine Erweiterung der zweckmäßigen Vergleichstherapie um Elvitegravir/Cobicistat als dritter Kombinationspartner ist demnach sinnvoll und sachgerecht.</p>	
<p>Keine nachvollziehbare Würdigung der eingegangenen Stellungnahmen in der zusammenfassenden Dokumentation</p> <p>Die Dossiererstellung sowie das Stellungnahmeverfahren sind aktuell dadurch beeinträchtigt, dass eine Auseinandersetzung mit einer inhaltlichen Würdigung der vorgetragenen Argumente im zurückliegenden Verfahren zu Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid nicht möglich ist. Die zusammenfassende Dokumentation wurde noch nicht veröffentlicht. Eine Berücksichtigung der darin ggf. enthaltenen relevanten Inhalte für die Dossiererstellung ist damit kaum möglich. Eine inhaltliche Würdigung der vorgetragenen Argumente seitens des G-BA kann damit ebenso nicht nachvollzogen werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Zusammenfassende Dokumentation wird nach Abschluss der frühen Nutzenbewertung online auf der Homepage des G-BA veröffentlicht.</p>

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hierzu heißt es jedoch im 5. Kapitel § 4 Abs. 2 VerfO des G-BA: „Über die Durchführung der Nutzenbewertung wird eine zusammenfassende Dokumentation erstellt. Die zusammenfassende Dokumentation enthält: 1. Beschreibung des Verfahrensablaufs, 2. zugrundeliegende Nutzenbewertung und Dossier, 3. eingegangene Stellungnahmen aus der schriftlichen und mündlichen Anhörung, 4. Würdigung der vorgetragene Argumente, 5. Bewertung des Zusatznutzens durch den Gemeinsamen Bundesausschuss.“</p> <p>Ferner heißt es hinsichtlich der Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen im 5. Kapitel § 19 Abs. 3 VerfO des G-BA in Verbindung mit 1. Kapitel § 10 Abs. 3 der VerfO: „Die fristgerecht eingehenden Stellungnahmen werden durch den Unterausschuss oder gegebenenfalls das Plenum ausgewertet. Hierüber ist eine Niederschrift zu fertigen, aus der</p> <ul style="list-style-type: none">a) die in die Erörterung einbezogenen Stellungnahmen,b) die Ergebnisse der Ausschussberatung zu den einzelnen Stellungnahmen undc) die wesentlichen Gründe für die Nichtberücksichtigung von Einwänden oder Änderungswünschen zu dem Entwurf hervorgehen müssen.“ <p>Nach Auffassung des vfa besteht in der zusammenfassenden Dokumentation des G-BA regelhaft keine Nachvollziehbarkeit, inwiefern der eingegangene externe Sachverstand hinreichend gewürdigt und bei der internen Entscheidungsfindung zur Nut-</p>	

Stellungnehmer: Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zenbewertung berücksichtigt wurde. Für die anschließenden Verfahren wird das Stellungnahmeverfahren erheblich erschwert, da eine inhaltliche Würdigung der in den zurückliegenden Verfahren vorgetragene Argumente den Dokumenten nicht zu entnehmen ist.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] EMA, CHMP, Assessment report: Stribild

[2] Gilead Sciences GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Stribild®) Modul 4A (Zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind)

[3] G-BA; Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

5.7 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.

Datum	05.09.2016
Stellungnahme zu	Descovy®(Emtricitabin/Tenofoviralfenamid)
Stellungnahme von	<p style="text-align: center;">dagnä</p> <p style="text-align: center;">Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: Dr. med. Stefan Christensen Nürnberger Str. 16 10789 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 -0 Fax: 030 – 398 01 93 -20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rungen der HIV-Schwerpunktbehandler in Deutschland. Auch ist die Argumentation teilweise inhaltlich falsch. Aus Sicht der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (dagnä) handelt es sich bei der Dossierbewertung des IQWiG um eine Fehleinschätzung, die im weiteren Verfahren einer Korrektur bedarf.</p>	
<p>TDF war bis zu diesem Jahr eine der in Deutschland meistverschriebenen antiretroviralen Substanzen und Bestandteil zahlreicher Kombinationstherapien. Die NRTI-Sockeltherapie aus FTC/TDF ist der bis dato meistverwendete Therapieansatz. Kombiniert wird FTC/TDF mit einer dritten Substanz aus entweder einem NNRTI, einem Proteasehemmer und – in den letzten Jahren deutlich häufiger und stark zunehmend – mit einem Integrasehemmer. Wesentliche unerwünschte Arzneimittelwirkung von TDF ist eine potentielle Nephrotoxizität, die in zahlreichen Studien belegt wurde und bis zu einem akuten Nierenversagen reichen kann. Obgleich die Nierenfunktionsstörungen unter TDF in der Regel meist milde und bei Absetzen reversibel sind, ist das potenzielle Risiko renaler Schäden durch eine jahrelange antiretrovirale Therapie mit TDF derzeit nicht abzuschätzen. Es ist allerdings sehr wohl damit zu rechnen, dass potenzielle Langzeittoxizitäten und insbesondere renale Probleme angesichts einer alternden Population chronisch infizierter HIV-Patienten schon in den kommenden Jahren weiter an Bedeutung gewinnen werden. Auch mit Knochenschäden (Osteopenie, Osteomalazie) wird TDF seit längerem in Verbindung gebracht. Insbesondere, wenn weitere Risikofaktoren für eine Nierenfunktionseinschränkung –</p>	<p>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 dagegen sprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</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>wie z. B. höheres Alter, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, metabolisches Syndrom sowie weitere potentielle nephrotoxische Begleitmedikationen (insbesondere NSAR, ACE Hemmer, div. Antibiotika wie Sulfonamide, Penicilline, Ampicillin, div. Chemotherapeutika) – hinzukommen (Czock 2005).</p> <p>Die neue Tenofovir-Prodrug TAF wird im Gegensatz zu TDF erst intrazellulär und nicht schon im Plasma in Tenofovir umgewandelt. Folge ist eine insgesamt erheblich geringere Exposition von Tenofovir und seiner Metabolite (je nach Begleitmedikation nur 10-25 mg TAF statt 245 mg TDF). So ist die Plasmakonzentration von Tenofovir um ca. 90% erniedrigt, bei letztlich gleicher antiviraler Wirkung. TAF ist außerdem – anders als TDF – kein Substrat renaler Tubulustransportsysteme. Somit ist keine Akkumulation zu erwarten, die Substanz kann auch bei schwerer Niereninsuffizienz normal dosiert werden.</p>	
<p>In mehreren großen randomisierten Studien wurde FTC/TAF untersucht. Die weitaus meisten Daten liegen dabei für die Kombination mit Elvitegravir/Cobicistat vor, und zwar sowohl bei therapie-naiven Patienten (Sax 2015, Wohl 2016) als auch bei vorbehandelten Patienten (Mills 2016). In einer weiteren prospektiv-kontrollierten Studie, in der 242 Patienten mit milden bis moderaten Nierenfunktionsstörungen und virologischer Suppression auf diese Kombination wechselten, kam es zu Verbesserungen von Proteinurie, Albuminurie und Knochendichte (Pozniak 2016). In einer weiteren randomisierten Studie an 663 vorbehandelten Patienten, in denen doppelblind FTC/TDF und FTC/TAF innerhalb verschiedener Regime miteinander verglichen wurden (die drit-</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</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>te Substanz bestand zu 47% aus geboosterten Proteasehemmern, zu 22% aus Nevirapin und zu 20% aus Raltegravir), zeigte sich eine vergleichbare antivirale Potenz (Nicht-Unterlegenheit). Auch hier waren die positiven Effekte auf die Nierenfunktion evident (Gallant 2016). Die Einschätzung des IQWiG, dass die Validität dieser Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte in dem von Gilead Sciences GmbH eingereichten Dossier nicht belegt ist, kann vor diesem Hintergrund nicht nachvollzogen werden. Sowohl Proteinurie und glomeruläre Filtrationsrate als auch Knochendichte sind gut validierte Parameter. Therapiestudien mit klinischen Endpunkten wie dialysepflichtiger Niereninsuffizienz oder ossären Frakturaten sind weder realisierbar noch ethisch vertretbar.</p> <p>Herausforderungen der täglichen HIV-Schwerpunktsprechstunde sind vor allem unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die die Therapieoptionen limitieren und damit den Erfolg einer HIV-Therapie schmälern. Kopfschmerz oder ähnliche, als vergleichsweise gutartige einzustufende Nebenwirkungen, die in nur ca. 3-5% zum Abbruch einer Studienmedikation führen, sind nicht das Problem einer HIV-Behandlung und meist lösbar. Ob hier ein Unterschied statistisch signifikant war, muss an dieser Stelle offengelassen werden, da die praktische Relevanz für Kliniker nicht gegeben ist. Ein Beispiel: Ein 59-jähriger, mit TDF-haltiger Therapie virologisch gut kontrollierter HIV-Patient, der einen Diabetes mellitus und aktuell einen leichten Anstieg des Kreatinins entwickelt, kann mit TDF nicht weiterbehandelt werden. Ein übliches Vorgehen wäre der Austausch der NRTI-Sockeltherapie auf ABC/3TC. Leider ist</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurden die Studien GS-US-292-0109 und GS-US-311-1089 zum Auswertungszeitpunkt 48 Wochen getrennt betrachtet. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien für diesen Endpunkt war aufgrund der gegenläufigen Effekte in den Studien für diesen Endpunkt nicht angebracht.</p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich zwar im STB-Stratum der Studie GS-US-292-0109 ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von FTC/TAF. Für die Studie GS-US-311-1089 zeigte sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsgruppen.</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>diese Kombination jedoch aufgrund einer erhöhten kardiovaskulären Toxizität bei Patienten mit einem erhöhten Risiko diesbezüglich zu vermeiden. Für genau diese Patienten stellt die Einführung von TAF einen zusätzlichen Nutzen dar.</p>	<p>Aus den für das STB-Stratum der Studie GS-US-292-0109 gelieferten Informationen zum Auswertungszeitpunkt 96 Wochen geht hervor, dass im Laufe der Studie insgesamt 2 Patienten des Stratums aus FTC/TDF-Arm die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen haben. Da die Therapieabbrüche erst spät im Therapieverlauf stattgefunden haben, wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten des STB-Stratums der Studie GS-US-292-0109 keine Umstellungsindikation aufgrund von Nebenwirkungen vorlag.</p> <p>Erkrankungen des Nervensystems Für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von FTC/TAF. Zudem liegt diesem Endpunkt ein Hinweis für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Kombinationspartner vor (geboosterte Protease-Inhibitor-Regime vs. anderes Therapieregime). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse bleiben bei der Bewertung des Zusatznutzens jedoch unberücksichtigt.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere UE (Grad 3-4), Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Knochenfrakturen</p> <p>Für die oben genannten Endpunkte zeigen sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen zeigte sich in der Stu-</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>die GS-US-292-0109 nach 96 Wochen zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von FTC/TAF, dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt anzusehen.</p> <p>Der Endpunkt <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht separat betrachtet, sondern als Komponente des Endpunktes Nierenerkrankungen zusammen mit Surrogatparametern aufgeführt. Aufgrund dessen leitet der pharmazeutische Unternehmer für Nierenerkrankungen anhand von Subgruppenanalysen zu den Surrogatparametern Hinweise bzw. Belege für einen geringen Schaden von FTC/TAF ab. Jedoch kann die Validität dieser Surrogatparameter nicht nachgewiesen werden.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Knochenfrakturen</i> werden die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen nicht metaanalytisch zusammengefasst. Auf Einzelstudienoberfläche zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.)</p>
<p>Abschließende Bewertung:</p> <p>Aus Sicht der dagnä existiert eine ausreichende Datengrundlage für die Kombination aus FTC/TAF, die ein eindeutig verbessertes Sicherheitsprofil von TAF hinsichtlich renaler und ossärer Komplikationen belegen, und zwar sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten. Diese Effekte sind unabhängig von der dritten Substanz zu beobachten, allerdings ist die Datenlage für einige Substanzen wie Dolutegravir oder Efavirenz noch begrenzt.</p> <p>Sorge bereitet die Einschätzung des IQWiG, wonach es für bestimmte</p>	<p>Der G-BA hat für die Patientengruppen a, b und d keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet, da keine (geeigneten) Daten vorlagen.</p> <p>Auch für Patientengruppe d) [antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene] ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p><u>Fazit für Patientengruppe d)</u> In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation</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>Patientengruppen sogar einen „höheren Schaden“ durch FTC/TAF geben soll. Dieser basiere auf einer erhöhten Rate an „Erkrankungen des Nervensystems“. Aus Sicht des IQWiG ist die Behauptung des pU, der Nachteil von FTC/TAF für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems liege ausschließlich in den unter FTC/TAF häufigeren, unspezifischen Kopfschmerzen begründet, nicht zutreffend: „Kopfschmerz hat eine deutlich geringere Ereignisrate als die Gesamtheit der in der SOC Erkrankungen des Nervensystems erfassten UE“. Diese Argumentation kann nicht geteilt werden: Die Tatsache, dass Kopfschmerzen nur 43% der „Erkrankungen des Nervensystems“ unter FTC/TAF ausmachten, spielt im Hinblick auf die Unterschiede zu FTC/TDF keine Rolle. Angesichts der vorliegenden Daten der beiden zitierten Studien ist offensichtlich, dass die Unterschiede hauptsächlich durch (meist milde, und meist nicht als SUE interpretierte) Kopfschmerzen verursacht werden, die unter FTC/TAF in der Größenordnung von 3-5% häufiger vorkamen als unter FTC/TDF. Auf diese ist ein Großteil der Unterschiede bei „Erkrankungen des Nervensystems“ zurückzuführen (insgesamt 5-8%). Obwohl aus Sicht der dagnä der pU den Mechanismen dieser unerwünschten (aufgrund der niedrigeren Dosis von TAF kaum erklärbaren) Nebenwirkungen weiter nachgehen sollte, ist dieser mögliche Unterschied – gerade auch angesichts der Seltenheit schwerwiegender Ereignisse – im Vergleich zu den renalen und ossären Vorteilen zu vernachlässigen.</p> <p>Zusammenfassend ist die dagnä der Meinung, dass für FTC/TAF eindeutig ein Zusatznutzen vorliegt. Das verbesserte renale Sicherheitsprofil von TAF ist unabhängig von der jeweils dritten Substanz zu be-</p>	<p>keine Daten vor. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen bei meta-analytischer Betrachtung der 48-Wochen-Daten bei dem Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von FTC/TAF feststellen. Die klinische Relevanz dieses statistisch signifikanten Ergebnisses bei dieser Patientengruppe sei dahingestellt.</p> <p>Es erscheint fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.</p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen. Da somit die statistisch signifikanten Ergebnisse nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In die Studien GS-US-292-0109 und 311-1089 wurden vorrangig Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen. Es ist fraglich, ob</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>obachten. Bereits wenige Wochen nach Zulassung hat FTC/TAF in Deutschland in der Praxis die bisherige Fixkombination FTC/TDF weitgehend abgelöst. Nicht wenige HIV-Schwerpunktbehandler wechseln das Präparat bei ihren Patienten im Rahmen von Routine-Besuchen. Der aktuelle Preis beider Fixkombinationen ist der Gleiche. Wahrscheinlich lassen sich mit TAF-basierten Regimen weitere Kosten sparen, da ein renales Monitoring unter TAF weniger strikt erforderlich ist als unter TDF. Vor dem Hintergrund einer wahrscheinlich annähernd normalen Lebenserwartung und einer über mehrere Jahrzehnte zu behandelnden Infektion stellt die Einführung von TAF einen großen Fortschritt dar.</p>	<p>diese Therapiesituation die regelhafte Versorgung abbildet. Aus den Ergebnissen lässt sich kein Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Ein Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Czock D, Häussler U, Aymanns C, Keller F. Nephrotoxische Arzneimittel. Dtsch Med Wochenschr. 2005 Nov 11;130(45):2579-84
2. Wohl D, Oka S, Clumeck N, et al. A Randomized, Double-Blind comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs. Tenofovir Disoproxil fumarate (TDF), each coformulated with Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for initial HIV-1 Treatment: Week 96 results. J Acquir Immune Defic Syndr 2016 Jan 29. [Epub ahead of print]
3. Sax PE, Wohl D, Yin MT, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2015;385:2606-15.
4. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet Infect Dis 2016; 16:43-52.
5. Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2016; 71:530-7.
6. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. Lancet HIV 2016; 3:e158-65.

5.8 Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V.

Datum	05.09.2016
Stellungnahme zu	IQWiG-Bericht Emtricitabin/Tenofoviralafenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Stellungnahme von	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Geschäftsstelle: Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg – ICH Grindelallee 35 20146 Hamburg Für den Vorstand der DAIG: Prof. Dr. med. Georg Behrens, Präsident Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink, Wissenschaftlicher Sekretär Dr. Dr. Christoph Koenigs, Schriftführer

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 16	<p>Anmerkung:</p> <p>Die DAIG nimmt mit Bedauern zur Kenntnis, dass wieder einmal für HIV-infizierte Jugendliche über 12 Jahren kein Zusatznutzen konstatiert werden kann, da die Studienlage als nicht ausreichend angesehen wird. Gleichwohl hat die europäische Zulassungsbehörde den Einsatz von Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (E-TAF) für diese Patientengruppe als indiziert gesehen und die Zulassung ausgesprochen. Nachdem Jahrzehnte vergangen sind, bevor es endlich erreicht war, in den frühen Phase der Zulassungsverfahren auch begrenzt kontrollierte klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen durchzuführen, genügen diese für die Zulassung als ausreichend angesehen Daten regelmäßig nicht den Anforderungen im Verfahren der frühen Nutzenbewertung. Gerade bei Jugendlichen könnten sich E-TAF mit den sich zumindest in den Surrogatparametern für z.B. die Knochendichte gegenüber Emtricitabin/ Tenofovir Disoproxilfumerat (E-TDF) vorteilhaft abzeichnenden Eigenschaften als wertvoll erweisen. Kinder und Jugendliche sollten nach unserer Ansicht in Hinblick auf den Knochenaufbau und -stoffwechsel als besonders vulnerable Population angesehen werden. Leider lässt das Verfahren hier keine Betrachtung der Kinder- und Jugendlichen zu. Die Bewertung „Zusatznutzen nicht belegt“ könnte pädiatrische</p>	<p>Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.</p> <p>Der G-BA hat für die Patientengruppen a, b und d keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet, da keine (geeigneten) Daten vorlagen.</p> <p>Auch für Patientengruppe d) [antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene] ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Fazit für Patientengruppe d) In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen bei meta-analytischer Betrachtung der 48-Wochen-Daten bei dem Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von FTC/TAF feststellen. Die klinische Relevanz dieses statistisch signifikanten Ergebnisses bei dieser Patientengruppe sei</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 84	<p>HIV-Behandler aus Furcht vor ausbleibender Kostenübernahme durch die Krankenkassen nicht nur in der Zeit bis zur Festsetzung eines Erstattungsbetrags von der Verordnung von E-TAF abhalten. Wir weisen darauf hin, dass von verschiedenen Seiten an Ärzte appelliert wird, Medikamente ohne Zusatznutzen nicht mehr zu verordnen.¹</p> <p>Die Beurteilung der Patientenrelevanz von Surrogatparametern ist eine Herausforderung. Aus diese Schwierigkeiten und den sorgsam kritischen Umgang mit Surrogaten weist das IQWiG mit Recht hin. Zulassungsstudien rekrutieren häufig relativ „gesunde“ Patienten ohne schwerwiegende Organerkrankungen. Veränderungen von Surrogatparametern wie z.B. der errechneten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) in einem als physiologisch angesehen Bereich sind schwierig einzuschätzen, zumal die eGFR ja sogar nur ein Surrogat für die reale GFR ist und auf einem Surrogat (Kreatinin) basiert und schließlich nur für eine einzelne Funktion der Niere reflektiert. Gleichzeitig ist aber die eGFR im klinischen Alltag der „Paradeparameter“ zu Abschätzung einer Nierenfiltrationsstörung und dient der Einteilung der Schwere einer Niereninsuffizienz.</p>	<p>dahingestellt. [...] Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In die Studien GS-US-292-0109 und 311-1089 wurden vorrangig Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen. Es ist fraglich, ob diese Therapiesituation die regelhafte Versorgung abbildet. Aus den Ergebnissen lässt sich kein Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Ein Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen ist somit nicht belegt.</p> <p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2</p>

¹ Prof. Dr. Ludwig (Vorsitzende der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)) appellierte an die Ärzte, keine neuen Arzneimittel zu verordnen, die keinen Zusatznutzen zugesprochen bekommen haben: „Diese Medikamente wurden häufig nur an wenigen Patienten geprüft, und es gibt keine langfristigen Studien über sie.“ Die Wirkungsweise von Standardmedikamenten sei hingegen gut bekannt.“ aus Falk Osterloh: Viele Ärzte haben ein Wissensdefizit. Deutsches Ärzteblatt 2015;112(9):307

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Die Behandlung mit Tenofovir Disoproxilfumerat (TDF) ist in verschiedenen Studien mit der Verschlechterung der eGFR assoziiert worden (1-3), die nach Absetzen von TDF teils nicht reversibel war (4). Diese Beobachtungen resultieren vom Einsatz des TDF in Patientenkollektiven mit mehr Begleiterkrankungen. Die Behandlung mit TDF kann in seltenen Fällen auch zu einem Fanconi-Syndrom führen; ein Zusammenhang der erst nach den TDF Zulassungsstudien bekannt wurde. Schließlich gibt es Zulassungsbegrenzungen bzw. Dosisanpassungsempfehlungen für TDF in Anhängigkeit von der eGFR, die u.a. auch die Nephrotoxizität von TDF reduzieren soll. Diese Begrenzungen sind für Tenofovirafenamid (TAF) großzügiger in Hinblick auf die eGFR und erlauben einen Einsatz bis zu einer eGFR von 30ml/min.</p> <p>Beim Betrachten aller bisher mit TAF versus TDF erfolgten Studien (direkte und indirekte Vergleiche und Studien, die nicht Teil dieses Verfahrens sind) könnte man folgenden Eindruck gewinnen: Die Nephrotoxizität von TDF versus TAF ist wie der Vergleich von Fallschirmsprüngen aus dem Flugzeug: Ziel ist es, dass sich nach 30 Sekunden freiem Fall der Fallschirm öffnet und nach weiteren 30 Sekunden die sichere Landung erfolgt. In einer Studie zeichnet sich nun ab, dass nach 100 Sprüngen dem TDF Fallschirm, viermal der Fallschirm erst nach 50 Sekunden aber gerade noch rechtzeitig öffnete. Einer dieser drei Springer verstauchte sich den Knöchel. In der TAF-Fallschirmgruppe öffnete der Fallschirm immer zur korrek-</p>	<p>Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere UE (Grad 3-4), Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Knochenfrakturen</p> <p>Für die oben genannten Endpunkte zeigen sich in der Meta-Analyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen zeigte sich in der Studie GS-US-292-0109 nach 96 Wochen zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von FTC/TAF, dieses Ergebnis ist jedoch aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt anzusehen.</p> <p>Der Endpunkt <i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i> wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht separat betrachtet, sondern als Komponente des Endpunktes Nierenerkrankungen zusammen mit Surrogatparametern aufgeführt. Aufgrund dessen leitet der pharmazeutische Unternehmer für Nierenerkrankungen anhand von Subgruppenanalysen zu den Surrogatparametern Hinweise bzw. Belege für einen geringen Schaden von FTC/TAF ab. Jedoch kann</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>ten Zeit, einer der Springer verstauchte sich bei der Landung den Knöchel in einem Kaninchenloch. Die Fallgeschwindigkeit (eGFR) 5 Sekunden nach dem Sprung war in der TAF Gruppe minimal geringer, 35 Sekunden nach dem Absprung im Mittel auch, jedoch bei größerer Variabilität. Es besteht unter Fallschirmspringern Konsens, dass die Fallgeschwindigkeit prinzipiell ein gutes Surrogat für das Verletzungsrisiko ist, welches von Knöchelverletzung bis Tod reicht. Die Aufgabe des Fallschirms ist es schließlich, die Fallgeschwindigkeit extrem zu verringern und auch Zuschauern scheint dieser Zusammenhang plausibel. Das Problem: Der Effekt der Verringerung der Fallgeschwindigkeit 5 Sekunden nach Absprung (und noch vor Öffnen eines Fallschirms) auf das Verletzungsrisiko ist nie untersucht worden.</p> <p>Für den Arzt, der die zweihundert Sprünge beobachtet hat, ergeben sich folgende Fragen: 1. Zu welchem Fallschirm (TDF oder TAF Fallschirm) soll ich meinem Patienten raten? 2. Wenn ich anhand der Daten (und den Berichten über Unfälle von TDF Fallschirmspringern) noch zweifle, einen Rat zu geben, sollen mehr Sprünge erfolgen (durch meine Patienten) oder die Absprunghöhe verändert (verringert) werden? Würde ich zunehmend mehr Verletzungen mit dem TDF oder dem TAF Fallschirm erwarten? 3. Welche Aussagen kann ich dem Patienten über den Sicherheitsfallschirm machen? 4. Und schließlich: Mit welchem Fallschirm würde ich springen?</p>	<p>die Validität dieser Surrogatparameter nicht nachgewiesen werden.</p> <p>Für den Endpunkt <i>Knochenfrakturen</i> werden die Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Operationalisierungen nicht metaanalytisch zusammengefasst. Auf Einzelstudienbene zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.)</p>

Literaturverzeichnis

1. Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, Morlat P, Monforte Ad, Kirk O, Ryom L; Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV*. 2016 Jan;3(1):e23-32.
2. Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, Honda H, Yazaki H, Tanuma J, Tsukada K, Teruya K, Kikuchi Y, Gatanaga H, Oka S. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. *AIDS*. 2014 Aug 24;28(13):1903-10.
3. Young J, Wang Q, Fux CA, Bernasconi E, Furrer H, Vernazza P, Calmy A, Cavassini M, Weber R, Battegay M, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study. The rate of recovery in renal function when patients with HIV infection discontinue treatment with tenofovir. *HIV Med*. 2014 Sep;15(8):505-10.
4. Jose S, Hamzah L, Campbell LJ, Hill T, Fisher M, Leen C, Gilson R, Walsh J, Nelson M, Hay P, Johnson M, Chadwick D, Nitsch D, Jones R, Sabin CA, Post FA; UK Collaborative HIV Cohort Study Steering Committee. Incomplete reversibility of estimated glomerular filtration rate decline following tenofovir disoproxil fumarate exposure. *J Infect Dis*. 2014 Aug 1;210(3):363-73.

5.9 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	02.09.2016
Stellungnahme zu	Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Descovy®)
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Ansprechpartner: Dr. Angelika Mehnert, Valeria Timtschenko

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Das bewertete Arzneimittel Emitricitabin (FTC)/Tenofoviralfenamid (TAF) wurde als Fixkombination zugelassen und wird unter dem Handelsnamen Descovy® geführt. FTC/TAF ist eine Sockeltherapie bestehend aus zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI), die gegen das humane Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen eingesetzt wird. FTC/TAF wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verabreicht.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat seine Nutzenbewertung A16-30 vom 11.08.2016 in vier Anwendungsgebiete eingeteilt:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene2. Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren3. Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene4. Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren <p>In seiner Dossierbewertung wurde die Evidenz durch das IQWiG in dem Anwendungsgebiet der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen herangezogen und evaluiert.</p> <p>Im Folgenden wird zu der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung genommen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 44	<p>Subpopulation „Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene“: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden in der Subpopulation der vorbehandelten Erwachsenen (ohne Umstellungsindikation) bei Erkrankungen des Nervensystems</p> <p>Die Gilead Sciences GmbH (im Weiteren Gilead) stellte bei vorbehandelten Erwachsenen zu Woche 48 hinsichtlich Erkrankungen des Nervensystems (SOC) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von FTC/TAF (RR [95%-KI]: 1,52 [1,13; 2,04], p=0,0059) und einen Hinweis auf Effektmodifikation durch Kombinationspartner (p=0,0817) fest [1]. Dabei zeigte sich der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von FTC/TAF lediglich in der Subgruppe der Patienten mit einem Regime, das keinen Proteaseinhibitor mit Booster (PI/b) enthielt (RR [95%-KI]: 1,83 [1,26; 2,66]) [1].</p> <p>Gilead leitet einen Beleg für einen geringeren Nutzen (geringen Ausmaßes) ab, der für Patienten mit PI/b-haltigen Regimen nur als Hinweis besteht.</p> <p>Das IQWiG stimmt mit Gilead überein, dass sich bei Patienten mit PI/b-Regime als dritten Kombinationspartner kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt und stuft die Einordnung von Gilead zum PI/b-haltigen Regime von Hinweis auf Anhaltspunkt auf geringeren Nutzen ab [2].</p>	<p>Der G-BA hat für die Patientengruppen a, b und d keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet, da keine (geeigneten) Daten vorlagen.</p> <p>Auch für Patientengruppe d) [antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene] ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Fazit für Patientengruppe d)</p> <p>In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen bei meta-analytischer Betrachtung der 48-Wochen-Daten bei dem Endpunkt „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von FTC/TAF feststellen. Die klinische Relevanz dieses statistisch signifikanten Ergebnisses bei dieser Patientengruppe sei dahingestellt.</p> <p>[...]</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von FTC/TAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>In die Studien GS-US-292-0109 und 311-1089 wurden vorrangig Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen. Es ist fraglich, ob diese Therapiesituation die regelhafte Versorgung abbildet. Aus den Ergebnissen lässt sich kein Zusatznutzen von FTC/TAF</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Durch den Hinweis auf Interaktion bei gleicher Effektrichtung wie im Gesamtstudienpool, für den ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt, geht das IQWiG allerdings nicht davon aus, dass in der Subgruppe kein Effekt vorliegt. Die Ergebnissicherheit in der Subgruppe wird im Vergleich zur Gesamtpopulation jedoch herabgestuft. Da das Ergebnis zu der Subgruppe PI/b-Regime lediglich aus einer Studie (311-1089) mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial resultiert, ergibt sich für Patienten mit PI/b-Regime als 3. Kombinationspartner ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als er für diese Patientengruppe einen Hinweis auf einen höheren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie ableitet.“ [2]</p> <p>Position der Janssen-Cilag GmbH:</p> <p>Die Subgruppe der vorbehandelten Patienten mit einem PI/b-Regime zeigte im Gegensatz zu anderen dritten Kombinationspartnern ohne PI keinen signifikanten Unterschied bei den unerwünschten Ereignissen des Nervensystems (RR [95%-KI]: 1,05 [0,64; 1,73], p=0,841) [1]. In absoluten Zahlen ausgedrückt handelt es sich um 27 Patienten von 155 im FTC/TAF-Arm und 25 von 151 im FTC/TDF-Arm, die Erkrankungen des Nervensystems zu Woche 48 aufweisen.</p> <p>In der Subpopulation der PI-behandelten Patienten liegen somit in beiden Studienarmen sehr vergleichbare und eindeutig nicht signifi-</p>	<p>gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Ein Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen ist somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kant verschiedene Ergebnisse vor, die keinen Anhaltspunkt für einen möglichen Schaden liefern. Die Analyse der Teilpopulation der PI-behandelten Patienten kann hierbei als sehr belastbar angesehen werden, da der Kombinationspartner (PI/b, anderer Kombinationspartner) ein Stratifizierungsfaktor war und die Randomisierung bei separater Betrachtung der PI-behandelten Teilpopulation daher nicht gebrochen wird, Die Vermutung des IQWiG, dass die beobachtete Interaktion durch die unterschiedliche Dosierung von TAF abhängig vom Kombinationspartner zustande kommen könnte, ist nachvollziehbar, greift aber insofern nicht, als es sich um eine fixe Kombination von FTC/TAF handelt, die in Kombination mit PI/b immer in der gleichen (niedrigen) Dosierung eingesetzt wird und in Kombination mit PI/b auch nur in dieser (niedrigen) Dosierung zugelassen ist. Zu bewerten ist also genau diese fixe Kombination mit PI/b und nicht eine hypothetische Kombination mit einer höheren Dosierung von TAF. Die fixe Kombination mit der niedrigen Dosierung in Kombination mit PI/b unterscheidet sich eben nicht vom Vergleichsarm bzgl. des Auftretens von Nebenwirkungen des Nervensystems.</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH stimmt deshalb der Bewertung des IQWiG, in dem das Institut einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen für antiretroviral vorbehandelte Patienten mit PI/b-Regime ausspricht, nicht zu und befürwortet die Änderung der Bewertung von „Anhaltspunkt für einen höheren Schaden (Ausmaß: gering)“ in „höherer / geringerer Schaden nicht belegt“.</p>	
	<p>Fehlende Validität der Surrogatparameter Knochendichte und Nierenfunktionsstörung</p>	<p>Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 85	<p>Das IQWiG kritisiert in seiner Bewertung, dass ein Zusammenhang zwischen dem Effekt auf den Surrogatparameter und dem Therapieeffekt für patientenrelevante Endpunkte durch die von Gilead eingereichten Publikationen hinsichtlich struktureller Nierenschädigungen, Nierenfunktionsstörungen und Knochendichte nicht hinreichend belegt sei [2]. Aus diesem Grund wurden die Surrogatparameter nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.</p> <p>Position der Janssen-Cilag GmbH:</p> <p>Bereits in der Anhörung zu Genvoya® vor dem G-BA am 09.05.2016 nahmen zwei Vertreter der Fachgesellschaften zum Thema Verbesserung der Langzeittoxizität Stellung.</p> <p><i>„Wir sehen eine mögliche Knochentoxizität schon auch als relevant für Erwachsene. Es gibt dazu gute Daten, die dieses Jahr vorgestellt worden sind, eine große Patientenzahl aus den USA. Dort gibt es große Kohorten, die gezeigt haben, dass es bei HIV-Patienten ein erhöhtes Risiko für Frakturen und Knochenerkrankungen gibt. Es ist bei Jugendlichen akzentuierter, spielt aber auch für Erwachsene eine Rolle.“</i> (Dr. Christensen, Vorstandsmitglied dagnä, [3])</p> <p>Das Zitat von Dr. Christensen bezieht sich auf Kohortendaten der EuroSIDA-Studiengruppe [4]. Diese wurden auf der CROI 2016 präsentiert und zeigten die Auswirkungen einer TDF-Exposition auf das Risiko für Knochenfrakturen in HIV-infizierten Patienten. Hierbei handelte es sich um eine prospektive Analyse von 11.820 HIV-infizierten Patienten. Diese Patienten wurden von Baseline (Januar</p>	<p>Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).</p> <p>Zur Bewertung der Morbidität liegen Ergebnisse zu AIDS-definierende Ereignisse, dem virologischen Ansprechen (Viruslast < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) und der CD4-Zellzahl vor. Die virologischen Endpunkte CD4-Zellzahl und virologisches Ansprechen sind ausreichend valide Surrogatendpunkte für den Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen“.</p> <p>Zur Beurteilung der Morbidität der hier zu betrachtenden HIV-infizierten Patienten wird der Endpunkt „AIDS-definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse)“ in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Ergänzend dazu werden für die Bewertung die Ergebnisse zu den ausreichend validen Surrogatparametern „virologisches Ansprechen“ und „CD4-Zellzahl“ herangezogen.</p> <p>Die genannten Endpunkte „Knochendichte“ und Nierenfunktionsstörung“ sind Surrogatendpunkte und somit nicht per se patientenrelevant. Nicht unmittelbar patientenrelevante Endpunkte können als Surrogatendpunkte für patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden. Vorteile des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die sich aus Surrogatparametern ergeben, sollten sich jedoch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, beispielsweise hinsichtlich der Verringerung von Krankheitssymptomen, Verbesserung der Lebensqualität oder</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2004) bis zu ihrem letzten Besuch oder Tod nachverfolgt, um Knochenfrakturen und femorale Osteonekrose zu erfassen.</p> <p>Ein Zusammenhang mit den oben beschriebenen Knochenfrakturen kann mit den Effekten von TDF auf die Nierenfunktion und die Knochendichte hergestellt werden.</p> <p>Die amerikanischen DHHS-Leitlinien beschäftigen sich ausführlich mit der Auswahl der NRTI-Socketherapie [5]. Als größten Vorteil von TAF und TDF gegenüber Abacavir/Lamivudin (ABC) sehen die Autoren in der Aktivität gegenüber dem Hepatitis-B Virus (HBV) und der Tatsache, dass eine HLA-B*5701-Testung vor deren Einsatz nicht notwendig sei. Zusätzlich ist TDF mit vorteilhaften Lipideffekten assoziiert.</p> <p>Jedoch wird der Einsatz von TDF mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion, proximalen renalen Tubulopathie (führt zur Proteinurie und Phosphat-Verlust) und einer Verringerung der Knochendichte (BMD) assoziiert. Diese durch Tenofovir hervorgerufenen Toxizitäten sind unter TAF aufgrund des niedrigen Plasmaspiegels von Tenofovir weniger ausgeprägt [6-9].</p> <p>Aufgrund der Qualität der europäischen Kohortendaten zum Einsatz von TDF ist für den Endpunkt Knochenfrakturen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von FTC/TAF im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie zu erwarten. Diese Daten sollten daher zumindest eine ergänzende Rolle in der Nutzenbewertung spielen.</p>	<p>Verringerung von Nebenwirkungen.</p>
	<p>Subpopulationen 2 & 4: Studien bei Jugendlichen mit HIV</p>	<p>Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3	<p>FTC/TAF ist für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35kg zugelassen. In der vorliegenden Nutzenbewertung legt Gilead mangels vergleichender Studien die einarmige, offene Phase II/III- Zulassungsstudie GS-US-292-0106 vor, beansprucht jedoch keinen Zusatznutzen [1]. Weder Gilead noch das IQWiG ziehen die Zulassungsstudie zur Bewertung eines Zusatznutzens heran [2].</p> <p>Position der Janssen-Cilag GmbH:</p> <p>Patienten zwischen 12 und 18 Jahren, die sich mit dem HIV infiziert haben, sind in Deutschland selten. Für die gesamte Population der adoleszenten Patienten mit HIV zwischen 12 und 18 Jahren liegt die Prävalenz bei 236 gemeldeten Fällen [10]. Dementsprechend anspruchsvoll ist es, Daten mit hoher Evidenz in Form von randomisierten klinischen Studien zu generieren. Für das Patientenkollektiv der Adoleszenten valide Daten zu erheben, die den Ansprüchen der Nutzenbewertung vollumfänglich gerecht werden, ist nicht nur eine Herausforderung, sondern praktisch kaum durchführbar.</p> <p>An dieser Stelle sei auf die Einschätzung der Zulassungsbehörden zur Evidenzübertragung der Studiendaten zur Wirksamkeit der Therapie bei Erwachsenen auf Kinder hingewiesen:</p> <p><i>“A specific demonstration of antiviral efficacy in paediatric patients is not required. As it is assumed that the PK/PD relation for a direct acting antiviral is roughly similar regardless of the age of the patient, the efficacy of a dose that yields sufficiently similar exposure</i></p>	<p>Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen, setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Therapie voraus. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermitteln.</p> <p>Der G-BA hat für die Patientengruppen a, b und d keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet, da keine (geeigneten) Daten vorlagen.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>in children, compared to adults, would be inferred. The parameters that would be applied to conclude on similarity should be based on available data from the entire development programme, including PK and efficacy data in adults.” [11]</i></p> <p>Während ein hoher medizinischer Bedarf gerade in dieser Patientengruppe für die Durchführung von Studien spricht, ist die Intention der Zulassungsbehörden nachvollziehbar, die Zahl der Kinder in Studien, die einer experimentellen Therapie ausgesetzt sind, so klein wie möglich zu halten. Studien bei Kindern und Jugendlichen werden in erster Linie durchgeführt, um die Pharmakokinetik und Sicherheit zu untersuchen, mit der bei Erwachsenen zu vergleichen und gegebenenfalls die Dosis anzupassen.</p> <p>Die Aussage zur Vergleichbarkeit der Pharmakokinetik lässt sich auch aufgrund einer entsprechend kleinen Studie mit hoher Sicherheit treffen. Eine Aussage zur Wirksamkeit und Sicherheit ist dann aufbauend auf Studien mit hoher Validität, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von antiretroviraler Therapie bei Erwachsenen bereits nachgewiesen haben, laut Zulassungsbehörde, möglich.</p> <p>Im Referentenentwurf, welcher die Weiterentwicklung des Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (AMNOG) beabsichtigt, wird diese Auffassung durch den Vorschlag, den folgenden Passus in das fünfte Sozialgesetzbuch einzugliedern, gestützt:</p> <p><i>„(5a) Für Patientengruppen oder Teilindikationen, die von der Zulassung umfasst sind, die jedoch in der Studienpopulation nicht oder nicht hinreichend vertreten sind und für die die Zulassung auf-</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>grund eines Evidenztransfers ausgesprochen wurde, kann ein Zusatznutzen zuerkannt werden sofern die Übertragung der Evidenz nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis zulässig und begründet ist.“ [12]</i></p> <p>Aus Sicht der Janssen-Cilag GmbH sprechen keine medizinischen oder pharmakologischen Gründe gegen die Übertragbarkeit der Ergebnisse. Die Bewertung des Arzneimittels sollte daher unter Berücksichtigung aller verfügbaren Erkenntnisse erfolgen.</p> <p>Der zulassungsgemäße Einsatz des Arzneimittels für Jugendliche im Alter zwischen 12 und 18 Jahren, ist daher nach Auffassung der Janssen-Cilag GmbH durch besondere Umstände geprägt, die es rechtfertigen, von dem Erfordernis der Durchführung einer zusätzlichen, randomisierten-kontrollierten Studie zur Bewertung des Zusatznutzen abzusehen. Im vorliegenden Fall scheint es erforderlich, zur Nutzenbewertung die bestverfügbare Evidenz zur Nutzenbewertung heranzuziehen und demnach die Zulassungsstudie GS-US-292-0106 zumindest ergänzend zu berücksichtigen.</p>	
S. 89, Zeile 11-14; 33-35	<p>Kosten/Jahrestherapiekosten</p> <p>Das IQWiG führt aus, dass Gilead die Kosten von FTC/TAF auf Grund fehlender Angaben zur Höhe der Rabatte nicht nachvollziehbar seien. Ergänzend gibt das IQWiG diese an: Das Präparat hat einen Apothekenverkaufspreis von 2.545,85 € für eine Packung mit 90 Tabletten mit Rabatten von 1,77 € und 136,92 € [2].</p> <p>Das IQWiG berechnet entsprechend die Jahrestherapiekosten von FTC/TAF neu und kommt auf 9.762,37 €</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position der Janssen-Cilag GmbH:</p> <p>Laut Lauertaxe ist Descovy® (FTC/TAF) ab dem 15.05.2016 gelistet. Der Apothekenverkaufspreis für die Packung mit 90 Tabletten wurde von Gilead korrekt angegeben und beträgt 2.454,85 €. Auch die Rabatte von 1,77 € und 136,92 € wurden von Gilead korrekt dargestellt. Das IQWiG hat irrtümlich die Angabe des Apothekenverkaufspreises auf 2.545,85 € beziffert, wodurch sich auch die Jahrestherapiekosten entsprechend falsch berechnen. Auch diese Berechnung wurde vom pharmazeutischen Hersteller korrekt im Dossier mit 9.393,32 € dargelegt.</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH stimmt den Angaben von Gilead bzgl. der Kosten/Jahrestherapiekosten von FTC/TAF zu und sieht keine fehlenden Angaben zur Höhe der Rabatte, wie vom IQWiG beschrieben.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Descovy®) - Modul 4A; Modul 4A]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1472/2016-05-15_Modul4A_Emtricitabin-Tenofoviralafenamid.pdf, abgerufen am: 26.08.2016. 2016.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1473/2016-05-15_D-228_Emtricitabin-Tenofoviralafenamid_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf, abgerufen am: 26.08.2016. 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-211/2016-05-09_Wortprotokoll_end_Elvitegravir.pdf, abgerufen am: 29.08.2016. 2016.
4. Borges, A. H., Hoy, J., Florence, E., Sedlacek, D., Stellbrink, H.-J., Uzdaviniene, V., et al. Antiretrovirals, fractures, and osteonecrosis in a large European HIV cohort. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Boston, MA2016. Verfügbar unter: <http://www.croiconference.org/sessions/antiretrovirals-fractures-and-osteonecrosis-large-european-hiv-cohort>, 2016.
5. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Verfügbar unter: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>, abgerufen am: 29.08.2016. 2016.
6. Wohl, D., Thalme, A., Finlayson, R., Oka, S., Nguyen, T., Guo, S., et al. Renal safety of tenofovir alafenamide in patients at high risk of kidney disease. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); Boston, MA2016. Verfügbar unter: <http://www.croiconference.org/sites/default/files/posters-2016/681.pdf>, 2016.
7. Gallant, J. E., Daar, E. S., Raffi, F., Brinson, C., Ruane, P., DeJesus, E., et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV*. 2016 Apr;3(4):e158-65.
8. Mocroft, A., Lundgren, J. D., Ross, M., Fux, C. A., Reiss, P., Moranne, O., et al. Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV*. 2016 Jan;3(1):e23-32.
9. Sax, P. E., Wohl, D., Yin, M. T., Post, F., DeJesus, E., Saag, M., et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015 Jun 27;385(9987):2606-15.
10. Robert Koch Institut (RKI). HIV-Infektion SurvStat@RKI 2.0. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de>, abgerufen am: 26.08.2016. 2016.
11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical development of the medical products for the treatment of HIV-infection. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf, abgerufen am: 26.08.2016. 2016.
12. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Entwurf eines Gesetzes zur Stärkung der Arzneimittelversorgung in der GKV. Data on file. 2016.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 20. September 2016
von 10.00 Uhr bis 11.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Baierl

Herr Dr. Hülsenbeck

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

Herr Schwedler

Herr Togan

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

Frau Dransfeld

Herr Kandlbinder

Herr Dr. Wernsdorfer

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

Frau Dr. Kempkens

Herr Kleining

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

Frau Dr. Becker

Herr Dr. Funke

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

Frau Dr. Herrmann

Frau Jansen

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

Herr Dr. Christensen

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

Herr Prof. Dr. Behrens

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns in einem Nutzenbewertungsverfahren, hier ganz konkret im mündlichen Anhörungsverfahren zur Dossierbewertung von Descovy. Basis des heutigen Termins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. August 2016, zu dem Stellung genommen haben zum einen Gilead Sciences GmbH als pU, dann die Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V., dann die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V., dann Boehringer Ingelheim, dann ViiV Healthcare GmbH, dann Janssen-Cilag, dann MSD Sharp & Dohme und zum anderen der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen und gehe deshalb einfach einmal die gemeldeten Teilnehmer durch. Für Gilead müsste Herr Kandlbinder da sein – ihn sehe ich –, dann Frau Dransfeld – sie ist auch wieder da –, dann Herr Dr. Wernsdorfer – ja. Dann für AbbVie Herr Dr. Baierl? – Ja. Dann Herr Dr. Hülsenbeck? – Ja. Dann für Boehringer Herr Schwedler – ja – und Herr Togan – ja. Dann für Janssen Frau Dr. Kempkens – ja – und Herr Kleining – ja. Dann für MSD Frau Dr. Becker – ja – und Herr Dr. Funke – ja –, dann für ViiV Healthcare Frau Dr. Herrmann – ja – und Frau Jansen – ja –, dann für die DAGNÄ Herr Dr. Christensen – ja, da sehe ich ihn – und dann für den vfa Herr Werner – jawohl.

Sind alle aufgerufen, oder hat sich noch jemand versteckt? – Herr Professor Behrens von der Deutschen AIDS-Gesellschaft. Es hätte mich auch gewundert, wenn Sie nicht da gewesen wären. Da stehen Sie darauf; Herr Behrens, Sie sind auf dieser Liste. Ich habe mich belehren lassen: Sie standen auf der Liste. Ich habe Sie überlesen. Die Schuld liegt also wieder einmal bei mir; das ist aber immer so. – Das halten wir auch im Protokoll fest.

Ich begrüße Sie ganz herzlich und weise darauf hin, dass wir wie üblich Wortprotokoll führen. Nennen Sie deshalb bitte jeweils Namen, entsendende Institution oder entsendendes Unternehmen und benutzen Sie das Mikrofon.

Wir sollten uns heute neben der Frage, ob die zVT jetzt hier adäquat umgesetzt worden ist – das ist ja eine der entscheidenden Fragestellungen –, mit zwei, drei Fragestellungen beschäftigen, die aus meiner Sicht von Bedeutung sind. Zum einen geht es um die Jugendlichen ab zwölf Jahre mit HIV. Hierzu hat der pU im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren keinen Zusatznutzen für diese Population beansprucht. EMA hat für Jugendliche ab zwölf Jahre eine Zulassung erteilt. Uns würde interessieren, wie der Stellenwert dieser Therapieoption in dieser Altersgruppe dem Grunde nach eingeschätzt wird.

Für die Altersgruppe der Erwachsenen und Jugendlichen sind laut EPAR Langzeitdaten für das dritte Quartal 2017 zu erwarten. Mich würde interessieren, ob vom pU geplant ist, diese Daten vorzulegen. Dann soll der finale Report zu Sicherheitsdaten, nämlich die Multi-Cohort Switch Study für Kinder im Alter von vier Wochen bis zwölf Jahre, im November 2018 vorliegen. Die Frage ist, ob für diese Altersgruppe auch eine Zulassung angestrebt wird. Das wäre möglicherweise dann auch wichtig, um mögliche Befristungen in dem jetzigen Beschluss irgendwie so zu harmonisieren, dass man ein paar Sachen dann eben gemeinsam abarbeiten kann. Daneben können und sollten wir uns natürlich über alle Dinge unterhalten, die für Sie auch im heutigen mündlichen Anhörungsverfahren von Relevanz sind.

Ich würde zuerst dem pU das Wort erteilen, um aus seiner Sicht die wesentlichen kritischen Punkte, die Sie in Ihrer Stellungnahme ja schon adressiert haben, noch einmal auf den Punkt zu bringen. – Ich sehe, Herr Kandlbinder macht sich das Mikrofon schon bereit. – Bitte schön, Herr Kandlbinder, Sie haben das Wort.

Herr Kandlbinder (Gilead): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, meine Damen und Herren! Wir sind heute hier, um das neue Kombinationspräparat Descovy zur Behandlung der HIV-Infektion zu besprechen. Descovy ist ein sogenannter NRTI-Backbone, der aus der Kombination Tenofovirafenamid – das ist der neue Wirkstoff, kurz TAF genannt –, und dem Wirkstoff Emtricitabin besteht und in Kombination mit verschiedenen dritten Partnern beim Patienten eingesetzt wird.

Die HIV-Infektion ist heute eine chronische Erkrankung. Sie muss lebenslang behandelt werden. Wer einmal eine Therapie begonnen hat, sollte nicht mehr absetzen, soll praktisch weiter behandelt werden. Deshalb muss grundsätzlich eine große Auswahl an möglichen Therapieoptionen zur Verfügung stehen, und es braucht vor allem Substanzen, die ein gutes Langzeitsicherheitsprofil aufweisen; denn eine Behandlung kann ja heute über viele Jahrzehnte erfolgen.

Vor allem die Substanzklasse der NRTI ist hierbei besonders wichtig: 90 Prozent aller antiretroviral behandelten Patienten nehmen einen NRTI ein. Einer der wichtigsten Vertreter dieser Klasse ist Tenofoviridisoproxil, kurz TDF. TDF wird in Kombination ebenfalls mit Emtricitabin derzeit in allen relevanten Leitlinien für die Initialtherapie bevorzugt empfohlen und bei der großen Mehrzahl der behandelten Patienten eingesetzt. Ein wirklicher Nachteil der Kombination liegt im Nebenwirkungsprofil der renalen Sicherheit von TDF, und genau hier schafft der neue Wirkstoff, das sogenannte TAF, Abhilfe; hier kann dieses Problem adressiert werden.

TAF ist eine auf TDF basierende Neuentwicklung mit einem deutlich verbesserten Sicherheitsprofil. Die Nebenwirkungen an der Niere und an den Knochen, die insbesondere in der Langzeittherapie auftreten, sind unter TAF bislang nicht beobachtet worden, und sie sind auch nicht zu erwarten. Grund hierfür ist vor allem die Formulierung von TAF. Die eigentliche Neuerung und die Innovationsleistung stellt genau diese Formulierung dar: Der Patient muss nämlich nur noch ein Zehntel der ursprünglichen Wirkstoffdosis einnehmen, um die gleiche antiretrovirale Wirkung zu erhalten. Damit ist TAF klinisch-therapeutisch für die Langzeitversorgung von HIV-infizierten Menschen hochrelevant.

Die Substanz wird bereits breit eingesetzt und wurde auch sofort in allen nationalen und internationalen Leitlinien in die bevorzugte Empfehlung aufgenommen. Die Vorteile von TAF im Vergleich zum bisherigen TDF zeigen sich insbesondere in den Daten, die wir im Dossier vorgelegt haben, und trotzdem diskutieren wir heute erneut ein IQWiG-Ergebnis „kein Zusatznutzen“, und wir diskutieren an einer Stelle sogar einen geringeren Nutzen. Was mag da passiert sein, was ist da beim IQWiG passiert?

Erstens. Bei den nichtvorbehandelten Patienten wurde eine umfassend begründete Abweichung unsererseits zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht akzeptiert, mit dem Ergebnis, dass die gesamte vorgelegte klinische Evidenz aus drei randomisierten, klinischen, doppelblinden, multizentrischen, internationalen Studien mit nahezu 2.000 Patienten aus formalen Gründen nicht berücksichtigt wurde. Das ist ein bisschen frustrierend; auch an dieser Stelle möchte ich das einmal sagen.

Zweitens. Bei den vorbehandelten Patienten hat das IQWiG aufgrund der generell häufigen, aber passageren Nebenwirkung der Kopfschmerzen einen geringeren Nutzen festgestellt. Die Kopfschmerzen treten regelhaft bei Umstellungen auf, gehen aber nach einem bestimmten Zeitraum wieder weg. Im Dossier vorgelegte und sowohl in Fachkreisen als auch von Zulassungsbehörden anerkannte Surrogatparameter wie die Nierenfunktion und der Knochenzustand wurden nicht berücksichtigt und damit die patientenrelevanten Vorteile, die Descovy gegenüber der zVT hat, nicht bewertet und nicht gewürdigt. Somit werfen sich erneut Fragen zur Bewertungsmethodik und zu Surrogatparametern auf: Zum einen stellt sich die Frage nach dem angemessenen Grad an Rigidität bei der Umsetzung der Bewertungsmethodik. Ich meine, 2.000 Patienten im wirklich höchsten Evidenzgrad praktisch nicht zu bewerten, das ist schon traurig. Zum anderen stellt sich auch die Frage nach der klinischen Relevanz von Surrogatparametern, insbesondere bei chronischen Indikationen wie der HIV-Infektion.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, würde ich jetzt gerne an Frau Dransfeld übergeben, die die Punkte noch einmal besser herausarbeiten und die Kritikpunkte aus der Nutzenbewertung bestmöglich ausräumen möchte sowie auf Ihre zu Beginn genannten Aspekte eingehen wird.

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

Frau Dransfeld (Gilead): Einen schönen guten Morgen auch von meiner Seite. – Ich würde gern mit der Population der nicht vorbehandelten Patienten beginnen, damit wir ein bisschen Ordnung hineinbringen. Wie von Herrn Kandlbinder bereits ausgeführt, wurde uns in dieser Population die Abweichung von der zVT bzw. die Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht akzeptiert. Dazu möchte ich die Basissituation gern noch einmal kurz darlegen.

Die hier zu bewertende Substanz FTC/TAF – ich darf das hoffentlich mit FTAf abkürzen – ist ein NRTI-Backbone, der in der antiretroviralen Therapie in Kombination mit dritten Partnern eingesetzt wird, also einem Kombinationspartner. Der G-BA hat hier auch zwei zweckmäßige Vergleichs-Backbones festgelegt, nämlich FTC/TDF und Abacavir 3TC. Hierzu liegen tatsächlich – Herr Kandlbinder hat es gesagt – Daten zum Vergleich zwischen FTAf und dem zweckmäßigen Vergleichs-Backbone FTDF vor. Auch hier waren die Studien, wie gesagt, randomisiert, doppelblind, multizentrisch und international.

Allerdings hat der G-BA nicht nur die Backbones in der zVT festgelegt, sondern auch Kombinationspartner, um ein vollständiges Regime abzubilden. Das macht inhaltlich natürlich vollständig Sinn. Das Problem ist hier tatsächlich die Fokussierung auf die drei festgelegten Kombinationspartner. Das sind nämlich Dolutegravir, Rilpivirin und Efavirenz. Nun ist aber in unseren Studien der Kombinationspartner Elvitegravir verwendet worden. Das heißt, obwohl eigentlich die Bewertung der zu bewertenden Substanz möglich gewesen wäre, ist es formal aufgrund der Abweichung bei dem Kombinationspartner nicht nutzenbewertungsrelevant. Wir haben dies im Dossier umfassend begründet – zu der Begründung komme ich gleich noch – und die Daten zu den ganzen Studien natürlich entsprechend vorgelegt.

Grundsätzlich ist für einen aussagekräftigen Vergleich zwischen zwei Backbones unserer Auffassung nach nur die Substanzgleichheit des Kombinationspartners relevant, nicht die Substanz als solche. Das hat es in einem umgekehrten Fall auch schon einmal gegeben, nämlich bei der Nutzenbewertung zum Rilpivirin. Damals war der zweckmäßige Kombinati-

onspartner das Efavirenz. Der pharmazeutische Unternehmer legte damals Daten in Kombination mit den beiden Vergleichs-Backbones vor und hat dabei einen dritten Backbone berücksichtigt, nämlich das AZT/3TC. Das IQWiG hat damals gesagt:

Aus Sicht des Instituts ist es jedoch nicht erforderlich, die Sockeltherapie von Efavirenz für die vorliegende Bewertung zu konkretisieren. Damit sind grundsätzlich auch Studien relevant, in denen Rilpivirin in Kombination mit anderen als den oben genannten ... Arzneimitteln angewendet wird.

Es sei noch kurz ergänzt, dass der dritte Backbone, um den es hier geht, der nicht festgelegt wurde, nämlich AZT/3TC, zu diesem Zeitpunkt, im April 2012, bereits vollständig obsolet war.

Das IQWiG kritisiert nun, wir hätten die Argumentation nur unvollständig dargestellt, da damals auch darauf hingewiesen worden sei, dass der Einfluss der Sockeltherapie untersucht werden müsse. Diese Kritik ist insofern aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar, weil wir den Einfluss des Kombinationspartners auf Basis einer weiteren Studie tatsächlich komplett untersucht und dies auch mit dem Dossier vorgelegt haben. Im Ergebnis zeigte sich in keinem der Interaktionstests eine signifikante und auch für das Fazit relevante Interaktion.

Wir haben die ergänzende Berücksichtigung des Kombinationspartners Elvitegravir auch mit der Gleichwertigkeit zwischen Elvitegravir und Efavirenz begründet, zum einen mit der klinischen Evidenz und zum anderen mit dem G-BA Beschluss. Das haben wir schon vielfach diskutiert. Es gibt einen G-BA-Beschluss zu Stribild; in dem Verfahren wurde Elvitegravir tatsächlich im direkten Vergleich zu Efavirenz bewertet. Auf Basis der direkten Vergleichsstudien hat der G-BA damals zwar keine Belege für einen Zusatznutzen gesehen, aber eben auch keine Belege für einen geringeren Nutzen gesehen. Ganz im Gegenteil wurde die IQWiG-Bewertung – damals „geringerer Nutzen“ – vom G-BA explizit revidiert.

Das IQWiG schreibt hierzu wie folgt – ich zitiere –:

Das Fehlen von Nachweisen für einen Unterschied ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einem Nachweis für das Fehlen von Unterschieden.

Dem stimmen wir natürlich grundsätzlich zu; nur liegen im vorliegenden Fall jedoch direkte Vergleichsstudien und damit auch Nachweise für einen Unterschied oder eben Nicht-Unterschied vor. Wenn in einem direkten Vergleich ein Unterschied nicht statistisch signifikant ist, dann ist das unserer Auffassung nach durchaus ein Nachweis für einen fehlenden Unterschied. Ansonsten wüssten wir tatsächlich nicht, wie man es nachweisen soll.

Vor allem haben wir die Berücksichtigung von Elvitegravir aber mit dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse begründet, also dem vierten Kriterium aus der Verfahrensordnung: Efavirenz ist in allen Leitlinien, die seit 2015 aktualisiert wurden, aus der bevorzugten Bewertung degradiert worden. Das hängt primär mit dem ungünstigen zentralnervösen Nebenwirkungsprofil und der Assoziation mit einem erhöhten Suizidrisiko zusammen. Elvitegravir hingegen wird wirklich ganz breit national und international empfohlen, wie im Übrigen die anderen Integrasehemmer auch. In der klinischen Praxis spiegelt sich das genauso wider: Bei den nicht vorbehandelten Patienten, bei den Neueinstellungen werden rund 20 Prozent aller neu eingestellten Patienten auf Elvitegravir eingestellt; ein Efavirenz-basiertes Regime erhalten gerade einmal 3 Prozent. Zusammengefasst lässt sich unserer Auffassung nach die zusätzliche Berücksichtigung von Elvitegravir sowohl methodisch als auch inhaltlich begründen, und wir bitten den G-BA daher, die vorgelegten Daten zu berücksichtigen.

Nun zu den vorbehandelten Patienten: Bei ihnen hat das IQWiG für Patienten ohne Umstellungsindikation einen geringeren Nutzen festgestellt. Er basiert – auch dies hat Herr Kandlbinder bereits angesprochen – auf dem statistisch signifikanten Unterschied in der Systemorganklasse der Erkrankungen des Nervensystems. Treiber dieses Unterschieds sind dabei tatsächlich ausschließlich Kopfschmerzen. Sie traten, um Ihnen ein Bild zur Inzidenz zu geben, zu Woche 48 bei rund 8 Prozent derjenigen Patienten, die umgestellt wurden, unter FTAF auf und bei 4 Prozent der Patienten, die ihre bisherige Therapie mit FTDF fortgeführt haben. Das ist auch keine Behauptung, wie es in der Bewertung stand, sondern eine Tatsache; wir haben es mit der Stellungnahme noch einmal vorgelegt. Es zeigt sich auch hier für keinen anderen preferred term innerhalb dieser Systemorganklasse ein signifikanter oder konsistenter Unterschied. Das heißt, Treiber sind tatsächlich die Kopfschmerzen. Sie sind nun einmal da, und insofern ist heute zu diskutieren, wie patientenrelevant sie tatsächlich sind.

Grundsätzlich ist dabei zu berücksichtigen, dass das Studiendesign, also die Umstellung im Vergleich zur Fortführung einer bisherigen Therapie, für die neue Substanz eher ungünstig ist: Nach jeder Umstellung genauso wie nach Einstellung gibt es initial Nebenwirkungen, und insofern ist es, was Nebenwirkungen angeht, generell eine ungünstige Konstellation für die neue Substanz. Gerade in diesem Fall ist davon auszugehen, dass tatsächlich die Kopfschmerzen der Umgewöhnung und weniger der Substanz geschuldet sind. Zum einen waren die Kopfschmerzen generell mild: Grad 3 war gerade einmal bei 0,5 bzw. 0,4 Prozent der Patienten zu finden, Kopfschmerzen vom Grad 4 gab es gar nicht, und aufgrund von Kopfschmerzen die Therapie abgebrochen hat auch niemand.

Zudem gibt es eine Effektmodifikation durch den Kombinationspartner. In der Studie 311-1089 ist nach PI- versus Non-PI-haltigen Regimen stratifiziert worden, also danach, ob die Regimes einen Proteaseinhibitor als Kombinationspartner hatten oder eben nicht. Der Unterschied ist hier sowohl in der Systemorganklasse als auch bei den Kopfschmerzen nur in der Subgruppe der Regime ohne einen geboosterten PI statistisch signifikant. In der anderen Subgruppe, also derjenigen der Patienten mit geboostertem PI, waren die Ereignisraten sogar fast identisch. Da sich bei keiner anderen Nebenwirkung irgendein für das Fazit relevanter Einfluss des Kombinationspartners gezeigt hat, ist das Ergebnis nicht unbedingt valide interpretierbar.

Bei den nichtvorbehandelten Patienten – auch das ist sicherlich interessant; hier haben wir ja einen direkten Vergleich zwischen FTAF und FTDF – zeigt sich im Hinblick auf die Systemorganklasse genauso wenig ein Unterschied wie bei den Kopfschmerzen. Wir haben hierzu auch weitere Daten vorgelegt, unterschiedliche Studien mit gleichem Design, sprich Umstellung versus Fortführung der bestehenden Therapie. Wir haben Studien zu ganz unterschiedlichen Umstellungen von unterschiedlichen Substanzen auf unterschiedliche Substanzen. Egal, wovon auf was umgestellt wurde – es gab zu Anfang immer eine höhere Kopfschmerzinzidenz unter der neuen Therapie. Interessanterweise waren die Inzidenzen da immer rund 8 Prozent im Umstellungsarm versus 4 Prozent in dem Fortführungsarm.

Darüber hinaus liegen für die Studie 109, die wir mit dem Dossier eingereicht haben, mittlerweile 96-Wochen-Daten vor; sie lagen glücklicherweise auch passend für die Stellungnahme vor, und insofern haben wir sie eingereicht. Hier zeigt sich gerade in dieser Systemorganklasse, über die wir sprechen, nämlich Erkrankungen des Nervensystems, ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Das heißt, hier besteht tatsächlich der Unterschied nur noch für die über 50-Jährigen in signifikanter Weise. Treibendes Symptom

bleibt zu Woche 96 nach wie vor der preferred term Kopfschmerzen, und auch hier gab es weiterhin wenig Grad 3, überhaupt keine Kopfschmerzen Grad 4 und auch keine Therapieabbrüche. Interessanterweise zeigen sich zu Woche 96 darüber hinaus noch Vorteile bei klinischen Endpunkten, nämlich bei Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, dies allerdings zugegebenermaßen bei extrem kleinen Ereignisraten, und es zeigt sich noch ein Vorteil in der Systemorganklasse der psychiatrischen Erkrankungen.

Zusammengefasst kommt es zwar zu einer höheren Rate an Kopfschmerzen; die tatsächliche Patientenrelevanz ist hier jedoch unserer Auffassung nach fraglich, insbesondere, wenn man die klaren Vorteile der Substanz berücksichtigt.

Das bringt mich zu dem letzten Thema, das ich an dieser Stelle ansprechen möchte, nämlich dem Thema Surrogate. Primär sind hier sicherlich die renalen Surrogate relevant. Nierenerkrankungen sind in der Regel extrem langsam progredient und bis in die ganz späten Stadien hinein vollkommen asymptomatisch. Das heißt, der einzig tatsächlich klinische Endpunkt in der Nephrologie ist im Grunde genommen die Nierenerkrankung im Endstadium, operationalisiert entweder als Dialyse oder Nierentransplantation oder eben als Tod. Insofern werden die meisten Nierenerkrankungen tatsächlich allein über die Surrogate diagnostiziert und vor allen Dingen auch definiert. Die wichtigsten renalen Surrogate sind zum einen die Proteinurie – das ist ein Maß für die strukturelle Nierenschädigung – und zum anderen die glomeruläre Filtrationsrate, kurz GFR, als Maß für die Nierenfunktion. Sie sind beide breit anerkannt, sowohl von den Fachgesellschaften als auch von den Zulassungsbehörden, und entsprechend breit eingesetzt.

Ich komme ganz kurz zum biologischen Modell, das bei Surrogaten sicherlich immer eine wichtige Sache ist. Zu den Proteinen: Sie werden normalerweise je nach Gewicht entweder gar nicht erst abfiltriert oder aber rückresorbiert. Das ist aus Sicht des Körpers auch nachvollziehbar, der viel Energie darauf verwendet, um die Proteine zusammenzubauen, und der tunlichst vermeiden und verhindern will, dass sie ausgeschieden werden. Wenn dann in höherem Maße ausgeschieden wird, bedeutet dies in der Regel eine strukturelle Schädigung der Niere.

Die GFR beschreibt das pro Zeiteinheit von den Nierenkörperchen filtrierte Volumen und ist anerkannter Marker für die Nierenfunktion. In der Regel wird die GFR auf Grundlage einer Kreatinin-basierten Formel berechnet. Auch dieses biologische Modell ist plausibel: Kreatinin wird normalerweise konstant gebildet und renal ausgeschieden. Ist also die Ausscheidung gestört, steigt entsprechend die Menge des Kreatinins im Serum. Wie gesagt, sind sowohl Proteinurie als auch GFR breit anerkannte Marker und Surrogate. Insbesondere die Niere ist bei den HIV-Infizierten besonders relevant, nicht nur, weil die HIV-Infektion eine chronische Infektion ist, sondern vor allen Dingen, weil Nierenerkrankungen die häufigsten Komplikationen der HIV-Infektion sowie Hauptursache für Mortalität und Morbidität sind.

Das IQWiG kritisiert hier den fehlenden Nachweis zum Zusammenhang zwischen Therapieeffekt auf Surrogat und Therapieeffekt auf Endpunkt. Hierzu haben wir eine weitere Metaanalyse eingereicht; allerdings ist hier sicherlich grundsätzlich die Frage zu stellen, ob die Surrogate Proteinurie und GFR nicht gleichzeitig ohnehin schon patientenrelevante Endpunkte sind.

Ein Beispiel: Chronische Nierenerkrankung ist als abnorme Nierenstruktur oder -funktion über mehr als drei Monate definiert. Die Erkrankung als solche wird allein über GFR und Eiweiß diagnostiziert und definiert, in diesem Fall die Albumine. Die chronische Nierener-

krankung als solche – wie gesagt, definiert über Surrogate – ist unabhängiger Risikofaktor für Nierenerkrankung im Endstadium, Nierenversagen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität. Das heißt aber im Grunde auch, dass mit Erreichen der Surrogatschwellenwerte auch das Erreichen des Endpunkts chronische Nierenerkrankung gegeben ist. Das heißt aber auch, dass, wenn wir die Surrogate hier beeinflussen, was wir mit dem TAF eindeutig tun, damit der Endpunkt chronische Nierenerkrankung nicht erreicht wird, womit die maßgebliche Frage zum Zusammenhang zwischen Therapieeffekt auf Surrogat und Therapieeffekt auf patientenrelevante Endpunkte im Übrigen eigentlich beantwortet ist. Das heißt aber auch, dass durch die relative Verbesserung dieser beiden Parameter der klinische Endpunkt nicht erreicht und entsprechend Schaden vermieden wird. Im Grunde sind die renalen Surrogate durchaus mit dem akzeptierten Surrogat der CD4-Zellzahl vergleichbar. Wichtig ist hier auch die Altersabhängigkeit der Nierenfunktion, die per se mit dem Alter abnimmt. Je älter man wird, desto stärker wird die Abnahme. Das heißt, auch hier ist jeder zusätzliche Effekt entsprechend patientenrelevant, auch vor dem Hintergrund, dass die HIV-Patienten älter werden.

Zusammengefasst sind gerade die renalen Surrogate hier mit patientenrelevanten Endpunkten gleichzusetzen und damit auch zu berücksichtigen, insbesondere vor dem Hintergrund chronischer Infektion und älter werdender Population. Die Vorteile von TAF sind hochrelevant, und unserer Auffassung nach ist hier für die gesamte Population aufgrund der renalen Parameter und der anderen Vorteile ein Zusatznutzen für FTC/TAF abzuleiten, und zwar für die gesamte Population. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dransfeld. – Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die einführenden Worte, wobei ich mich bei den Worten von Herrn Kandlbinder natürlich an die erst kürzlich stattgefundene Anhörung erinnert habe. Das war praktisch wortgleich; das kann man auch dem Wortprotokoll entnehmen.

Aber jetzt einmal inhaltlich diskutiert: Die Frage ist, was passiert ist, sodass Sie die Analysen zu den nicht vorbehandelten Patienten so vorgelegt haben, wie Sie sie vorgelegt haben; denn eigentlich ist das nicht nachvollziehbar. Sie haben ja eine ganz intensive Beratung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss durchgeführt, sie auch bekommen, auch mit Briefen, die hin und hergegangen sind, mit einem abschließenden Brief des G-BA, der zwei Dinge festgestellt hat.

Zum Ersten – das haben Sie dargestellt – hat der G-BA festgestellt, dass bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der dritte Kombinationspartner relevant ist, also festgelegt wird – das haben Sie eben auch beschrieben –, und dass der von Ihnen gewählte Kombinationspartner eben gerade nicht ausgewählt worden ist.

Als Zweites hat der G-BA festgestellt – das haben Sie eben nicht beschrieben –, dass die durchgeführte Bewertung zu Elvitegravir und Cobicistat eben gerade keine Gleichwertigkeit dargestellt hat. Das haben Sie jetzt gerade so ignoriert; aber das hat der G-BA explizit festgestellt.

Das heißt, der G-BA hat Sie im Grunde genommen mehrfach darauf hingewiesen, dass Ihr Vorschlag, den Sie in der Beratungsanfrage hatten, nämlich dass das eine relevante zweckmäßige Vergleichstherapie ist, aus Sicht des G-BA nicht gegeben ist, auch nach erneuter Beratung innerhalb des Unterausschusses. Jetzt argumentieren Sie, es sei frustrierend, dass

Sie Studien mit 2.000 Patienten haben. Das ist nachvollziehbar. Jetzt ist nur die Frage, wohin sich der Frust richtet; denn diese Studien sind im Jahr 2013 und 2014 begonnen worden. Es stand Ihnen natürlich völlig frei, entsprechende Beratungen im Vorfeld mit dem G-BA durchzuführen. Darauf haben Sie offensichtlich verzichtet. Hätten Sie das gemacht, hätten Sie möglicherweise jetzt weniger Frust.

Das heißt, natürlich muss man prüfen, ob die Studien relevant sind, wobei nicht die bloße Existenz der Studien sie relevant macht. Vielmehr muss man in inhaltlicher Hinsicht prüfen, ob sie relevant sind. Das ist auch kein formales Argument, sondern ein inhaltliches Argument, das der G-BA hier ganz explizit in seiner Beratung dargestellt hat. Sie haben auch keine neuen Argumente vorgelegt. Insofern muss ich zu der Frage, was da passiert ist, Folgendes sagen: Sie haben die Beratung des G-BA ignoriert, Sie haben keine neuen Argumente vorgelegt, Sie haben keine Beratung zu Studien im Vorfeld durchgeführt. Insofern denke ich, der Frust sollte sich eher gegen Sie selbst richten.

Als letzten Punkt zu dem Komplex der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Sie haben erwähnt, dass in der Bewertung zu Rilpivirin auf Effektmodifikationen zu dritten Kombinationspartnern bzw. dort im Zusammenhang mit den Backbones untersucht worden ist. Das ist völlig richtig; nur ist in der Bewertung von Rilpivirin eben Folgendes untersucht worden: Gibt es eine Effektmodifikation zwischen den von Ihnen zusätzlich vorgelegten Studien zu dem irrelevanten Backbone mit den von Ihnen ebenfalls vorgelegten Studien zum relevanten Backbone? Das ist untersucht worden. Das ist natürlich eine völlig sinnvolle Frage: Kann man die Daten zum irrelevanten Backbone zusätzlich berücksichtigen?

Hier, in Ihrem Dossier, haben Sie etwas ganz anderes gemacht. Sie haben nämlich eine Effektmodifikation zwischen zwei irrelevanten Kombinationspartnern untersucht. Das ist eine völlig irrelevante Fragestellung und lässt natürlich überhaupt keine Aussagen dazu zu, ob Ihr irrelevanter Kombinationspartner eine Effektmodifikation zum relevanten Kombinationspartner hat. Ich weiß nicht, ob das bewusst oder aus Verständnisgründen ist. Jedenfalls ist das eine völlig andere Situation, die Sie hier im Rilpivirin-Bereich haben.

Ich komme dann zu dem Punkt mit den Kopfschmerzen, weil Sie auch noch einmal erwähnt haben, das sei ja eine Behauptung gewesen. Ja, es war eine Behauptung, weil Sie Daten jetzt erst im Stellungnahmeverfahren vorgelegt haben, die Sie im Dossier nicht vorgelegt hatten, nämlich eine Analyse dieser Systemorganklasse ohne die Kopfschmerzen. Das lag vorher nicht vor; jetzt sehen wir, dass eine Analyse der Systemorganklasse ohne die Kopfschmerzen keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigt. Damit wird die Behauptung möglicherweise zur Gewissheit.

Ich frage mich nur, warum Sie keine Subgruppenanalysen zu diesen Dingen vorgelegt haben. Sie haben ja gesehen, dass wir in unserer Bewertung eine Effektmodifikation bezüglich der Proteaseinhibitorentherapie gesehen haben. Was Sie jetzt gemacht haben, ist dies: Sie haben alleine auf Basis der Gesamtpopulation eine Auswertung zu der SOC ohne Kopfschmerzen vorgelegt, die Subgruppenanalysen dazu allerdings nicht vorgelegt. Warum? Das wäre an dieser Stelle meine Frage.

Den Punkt mit den Nieren stellen wir vielleicht noch einmal zurück, weil es sonst zu viel wird. Nur so viel noch einmal zum Kopfschmerz: Natürlich geht es auch darum, sich zu fragen, welche Relevanz der Endpunkt Kopfschmerz insgesamt bei einer Gesamtbewertung hat; vollkommen berechtigte Frage. Nur gehört es auch dazu, zu erwähnen, dass diese Studien von Ihnen alleine in einer Population durchgeführt worden sind, für die überhaupt keine Um-

stellungsindikation vorlag. Wenn das jetzt Patienten gewesen wären, bei denen aufgrund von anderen Nebenwirkungen eine Umstellungsindikation bestanden hätte, würde man die Kopfschmerzen natürlich ganz anders werten. Was Sie hier gemacht haben, ist, Patienten einzuschließen, für die es überhaupt keine Umstellungsindikation gibt; dann ist jede Nebenwirkung, auch wenn sie nicht schwerwiegend ist – wir haben sie auch nicht als schwerwiegend beschrieben –, natürlich von größerer Relevanz als in einer anderen Konstellation. Insofern gehört zur ganzen Wahrheit nicht nur dazu, Kopfschmerzen sind nicht schwerwiegende Komplikationen, sondern dazu gehört auch, welche Population Sie eigentlich untersucht haben: genau Patienten, für die es gar keine Umstellungsindikation gibt. – Wie gesagt, über die Nieren sollten wir gleich noch einmal sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Wer macht das? – Frau Dransfeld, bitte.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich habe versucht mitzuschreiben und tatsächlich die wichtigsten Punkte hier zu erfassen. – Erstens. Eine Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde, ist im Dossier explizit vorgesehen. Unabhängig davon, ob wir hier jetzt neue Argumente austauschen oder alte Argumente austauschen, bin ich der Meinung, es sind gute Argumente. Da mag man unterschiedlicher Meinung sein, aber ich glaube, die Argumente sind sicherlich gut genug, als dass wir sie hier in diesem Plenum noch einmal diskutieren.

Noch einmal: Wir zweifeln in keinerlei Weise die Sinnhaftigkeit an, hier eine komplette Therapie vorzulegen – das ist überhaupt nicht die Situation –, und wir zweifeln, von Efavirenz abgesehen, sicherlich auch die Kombinationspartner nicht an. Die Frage, die sich uns nur stellt, bezieht sich auf Folgendes: Wenn diese Kombinationspartner, die festgelegt wurden, akzeptiert sind, dann ist unserer Auffassung nach aus ganz verschiedenen Gründen Elvitegravir auch zu akzeptieren. Elvitegravir ist ein Integrasehemmer. Mit Dolutegravir ist ein Integrasehemmer mit darin. Es ist die modernste Klasse, es ist die Klasse, die in der Initialtherapie am häufigsten eingesetzt wird. Elvitegravir wird genauso wie Dolutegravir entsprechend breit empfohlen, auch ohne irgendwelche Unterschiede zwischen den Substanzen, und insofern ist das unserer Auffassung nach eine extrem gute Begründung, hier Elvitegravir zu berücksichtigen. Wir sprechen hier nicht über eine obsoleete Uraltsubstanz wie damals bei AZT-3TC, sondern wir sprechen hier tatsächlich über eine moderne und relevante Substanz aus einer modernen und relevanten Substanzklasse.

Zu den Interaktionstests, die wir auf Basis der Darunavir-basierten Studie durchgeführt haben: Ja, Sie haben vollkommen recht. Natürlich ist die Situation insofern eine andere, als dass Darunavir nicht zVT ist. Dessen ungeachtet ist auch Darunavir – auch das konnten Sie dem Dossier entnehmen – eine moderne Substanz, sodass – man kann sich die Studien immer nicht so backen, wie man sie denn möchte; darauf komme ich gleich noch einmal – wir hier zumindest versucht haben, auf Basis der Studie, die uns vorliegt, entsprechende Interaktionen zu belegen.

Nun beklagen Sie, der Frust sollte sich gegen uns selber richten. – Nein, der Kombinationspartner Elvitegravir ist natürlich mit den Zulassungsbehörden abgestimmt, und vor allem ist der Kombinationspartner Elvitegravir auch deswegen gewählt worden, weil wir natürlich ein Elvitegravir-basiertes Regime mit Produkt, eine Fixkombination, auf Basis dieser Studien ebenfalls zugelassen haben. Insofern ist Elvitegravir hier eine vollkommen normale Wahl.

Zu dem Studiendesign ganz kurz; wir haben das schon einmal diskutiert, auch wir hier in diesem Setting, damals zu Eviplera. Das Studiendesign, von der EMA vorgegeben, war der Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie. Sinn und Zweck dieses Studiendesigns ist tatsächlich nur die Beantwortung folgender Frage: Funktioniert die neue Therapie virologisch genauso gut wie die alte? Nebenwirkungen wird der erfahrene Behandler antizipieren; er weiß, warum er umstellt, er weiß, was er tut, und es geht nur um die Evidenz dafür: Funktioniert die neue Therapie virologisch? – Ist das unser Wunschdesign? Sicherlich nicht. Das ist aber ein Design, das von der EMA gefordert ist und das wir entsprechend durchgeführt haben, und es geht hierbei darum, die Evidenz, die man hat, zumindest für diejenigen Populationen zu nutzen, für die dies möglich ist.

Zum letzten Thema Umstellungsindikation; auch dies haben wir im Dossier ausführlich dargelegt: Es ist zwischen Umstellungsindikation und Umstellungsgrund zu differenzieren. Kein Behandler wird eine Therapie ohne Grund umstellen. Die Frage ist nur: Was ist tatsächlich medizinisch zwingender Grund im Sinne einer Indikation, und was ist tatsächlich ein sonstiger Grund? – Ich hoffe, ich habe jetzt alles erwischt. So können wir sicherlich gleich noch einmal weiter diskutieren.

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

Herr Dr. Kaiser: Ja, nur ganz kurz noch einmal zu der Sache mit Elvitegravir. Natürlich steht es Ihnen frei, gemäß Dossiervorlagen eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie zu wählen; nur müssen Sie dann das Risiko tragen, und in einer Situation, in der Sie dreimal mit dem G-BA diese Sache hin und her diskutiert haben, will ich einfach nur beschreiben, dass Sie sich, obwohl Sie eine entsprechende intensive Beratung mit Rückmeldung bekommen haben, dagegen entschieden haben, und dies ohne neue Argumente. Insofern müssen Sie meines Erachtens an dieser Stelle dann auch erst einmal damit klarkommen.

Es bleibt dabei – Sie haben es ja jetzt gerade selber noch einmal bestätigt –: Eine Effektmodifikation zwischen zwei aus Sicht des G-BA irrelevanten Kombinationspartnern zu untersuchen ist einfach keine Antwort auf die Fragestellung, wie sie bei Rilpivirin gegeben wurde. Sie haben ja auf den Rilpivirin-Bericht hingewiesen – nicht wir haben das getan, Sie haben das getan –, und da gibt es eben eine andere Konstellation; darauf habe ich aufmerksam gemacht. Sie haben Sie nämlich bisher an dieser Stelle so nicht erwähnt.

Wenn Sie sagen, ja, aber die Studien sind mit der Zulassungsbehörde abgestimmt worden, das ist doch nachvollziehbar, dass wir die Studien haben, und außerdem wollen wir noch ein zweites Präparat zulassen, dann kann man genau Folgendes feststellen. Aus Gründen der Einfachheit für Ihre Firma, nämlich zwei Präparate mit diesen Studien zuzulassen, und wegen der Beratung mit der Zulassungsbehörde haben Sie die Studien so durchgeführt. Das ändert überhaupt nichts an meinem Argument, dass Sie sich selbstverständlich mit dem G-BA hätten beraten können. Dann hätten Sie nämlich möglicherweise festgestellt, dass diese Studien für die Nutzenbewertung nicht ausreichen; denn hier ist nicht das Zulassungs-, sondern das Nutzenbewertungsgremium. Darauf weise ich Sie nur hin. Also, insofern hilft das vielleicht auch für die Zukunft, dann an solchen Stellen nicht alleine bestimmte Konzernstrategien zu berücksichtigen, sondern vielleicht auch noch einmal mit dem G-BA darüber zu beraten.

Auf einen Punkt möchte ich noch aufmerksam machen. Sie haben eine Frage nicht beantwortet, nämlich, warum Sie zu den Analysen zu den SOC ohne Kopfschmerzen keine Interaktionstests vorgelegt haben; denn für die mit Kopfschmerzen zeigt sich eine Interaktion.

Frau Dransfeld (Gilead): Diese Frage kann ich beantworten. Wir haben das auch in der Stellungnahme begründet. Wir haben Interaktionstests nur zu den Ergebnissen vorgelegt, die auch in der Gesamtpopulation signifikant sind. Begründet haben wir es damit, dass die meisten Subgruppenanalysen nicht sinnvoll sind, wie auch der G-BA im Verfahren zu ECF-TAF schon bestätigt hat. – Ich glaube, Herr Kandlbinder möchte ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kandlbinder.

Herr Kandlbinder (Gilead): Ich hätte eine allgemeine Anmerkung zur Diskussion. Ich bin mir sicher, dass Sie an ganz vielen Punkten da recht haben. Ich bin mir sicher, dass wir an ganz vielen Punkten da recht haben. Ich wünschte mir im Nutzenbewertungsverfahren ab und zu mehr Pragmatismus und weniger formalistische Ansprüche. Ich glaube, man könnte mit Pragmatismus hier einen viel besseren Weg gehen. Die Daten liegen vor, auch wenn sie nicht hundertprozentig zu dem passen, was definiert worden ist. Aber die Begründung, die gegeben wurde, hat auch Sinn und Verstand. Meines Erachtens könnte man dann vieles dieser Diskussion letztlich abkürzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kandlbinder. Ob die Argumentation Sinn und Verstand hat, versuchen wir ja gerade heute zu ergründen. Deshalb ist das Publikum ja recht stark besetzt.

Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Dr. Christensen und würde danach auch sofort eine Frage an Herrn Professor Behrens anschließen wollen, jetzt einmal zum Komplex zVT. Da ist ja vom pharmazeutischen Unternehmer vorgetragen worden, jenseits der Festlegungen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss, das, was hier in der Zulassungsstudie eben untersucht worden ist, sei State of the Art, der zumindest so zu bewerten ist wie das, was vom G-BA – immerhin als nicht völlig abstruse zweckmäßige Vergleichstherapie vom pharmazeutischen Unternehmer bezeichnet – dann festgelegt worden ist. Wie sehen das die Fachgesellschaften? Diese Frage stelle ich, damit wir uns da nicht an den wechselseitigen Fragestellungen, wer recht hat, ergötzen. – Herr Christensen, bitte.

Herr Dr. Christensen (DAGNÄ): Vielen Dank. – Ich weiß nicht, ob es die richtige Stelle ist; aber ich fühlte mich bei dem Wort Pragmatismus ein bisschen aufgerufen, vielleicht doch noch einmal ein wenig aus der Praxis, aus der Klinik zu berichten. Noch einmal zur Erinnerung: Zurzeit sind etwa 80 Prozent der HIV-Patienten in DAGNÄ-Schwerpunktpraxen behandelt. Sicherlich hat in den vergangenen Monaten doch schon eine relativ große Aktion bezüglich der Umstellung von TDF-haltigen Regimen auf TAF-haltige Regime stattgefunden. Man darf sich natürlich fragen: Warum passiert das, wenn tatsächlich in einigen klinischen Studien – wir dürfen da natürlich relativ frei sein; wir sind da ja nicht so formal gebunden, sondern können uns natürlich alle klinischen Studien angucken – doch auch Kopfschmerzen als Nebenwirkung unter TAF vielleicht zu Beginn der Behandlung gehäuft aufgetreten sind?

Man muss sich das vielleicht so vorstellen, dass ganz generell HIV per se eigentlich schon erhöhtes Risiko für bestimmte Erkrankungen darstellt. Nierenerkrankungen wurden schon angesprochen; es gibt tatsächlich sogar eine eigene HIV-assoziierte Nephropathie, also eine

eigene HIV-assoziierte Nierenerkrankung, und es ist tatsächlich auch in klinischen Studien gezeigt worden, dass das Risiko für Erkrankungen des Knochens erhöht ist, also die Minderung der Knochendichte, Osteopenie, aber auch das Frakturrisiko. Also, da sind wir durchaus auch bei klinischen Endpunkten.

Zusätzlich haben wir damit zu tun, dass Patienten länger leben. Es wurde schon angesprochen, dass, je älter wir werden, auch unsere Nierenfunktion desto schlechter wird. Das kann man mit der glomerulären Filtrationsrate messen, und wenn das nur ein Surrogatmarker ist, freue ich mich, dass meine Nieren dann auch mit fortgeschrittenem Alter gleich gut weiterarbeiten, obwohl die glomeruläre Filtrationsrate abnimmt, was sie natürlich nicht tun; vielmehr erwischt uns das alle. Dazu kommen natürlich auch Nebenwirkungen der HIV-Therapie. Man muss sich auch vorstellen, dass natürlich weiterhin doch viele Patienten Komedikationen bekommen, die auch über Niere verstoffwechselt werden und Niere zusätzlich belasten. Insofern sind wir natürlich durchaus daran interessiert, wenn wir HIV-Therapie auswählen, das Risiko für solche Erkrankungen nicht noch zusätzlich zu steigern. Das ist für uns durchaus ein wichtiger Punkt.

Auf der einen Seite haben wir eben abzuwägen: Sind Kopfschmerzen etwas, was wir klinisch sehen? Ich kann zumindest aus meiner eigenen Praxis nicht sagen, und ich höre auch von anderen Kollegen nicht, dass dies ein Merkmal ist, das sehr evident ist, das außergewöhnlich auftritt. Auf der anderen Seite steht eben die Wahl, wenn wir uns Langzeittherapie angucken, Medikamente zu wählen, die vielleicht solche Erkrankungen auch verhindern können. Dazu muss man noch einmal sagen, dass natürlich auch der wirtschaftliche Aspekt eine Rolle spielt. Vor uns sehen wir dann eben auch, dass die Preise dieser Regime gleich sind, wir aber weniger Niere kontrollieren müssen. Wir sehen es also durchaus so, dass wir da auch Geld sparen, wenn wir solche Patienten umstellen.

Insofern sind für uns tatsächlich, wenn wir eben diese gesamten Studien betrachten, eigentlich schon die TAF-haltigen Regime gut evaluiert. Darin begründet sich eben auch tatsächlich der Einsatz dieser Substanz aktuell.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Können Sie vielleicht noch zwei Takte zu der zVT sagen? Das würde mich einfach einmal interessieren.

Herr Dr. Christensen (DAGNÄ): Ich sprach es eigentlich schon an, dass wir formal nicht ganz so gebunden sind und uns auch alles angucken können, was tatsächlich an klinischen Studien vorliegt. Tatsache ist, dass Elvitegravir-haltige Regime tatsächlich leitlinienkonform sind. Sie sind empfohlen in der First-Line-Therapie. Das hat gute Gründe. Als Beispiel wurde hier auch Efavirenz genannt, das ja in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannt worden ist. Das ist eine Substanz, die wir ehrlicherweise einfach nicht mehr einsetzen, weil sie eben nebenwirkungsreich ist. Insofern gehört aus klinisch-praktischer Sicht für uns Elvitegravir eben auch zum First-Line-Armamentarium dazu. Wir setzen es ein, und das hat eben auch gute Gründe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller, Rückfrage.

Herr Müller: Ich möchte noch ein wenig konkreter dazu rückfragen. Wir haben ja nicht nur das Efavirenz, sondern auch Rilpivirin und Dolutegravir als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Können Sie noch einmal aus Ihrer Praxis sagen, wie sich das etwa verteilt und wie

Sie den Stellenwert einschätzen? Das Efavirenz ist ja nur eine Oder-Verknüpfung. Wie sehen Sie Dolutegravir und Rilpivirin?

Herr Dr. Christensen (DAGNÄ): Auch das sind zwei Substanzen, die in der First-Line-Therapie eingesetzt werden, und wir setzen sie ebenfalls ein. Prozentuale Verteilungen zu benennen ist nicht ganz so einfach. Ich glaube auch gar nicht, dass das sinnvoll ist. Es sind wirklich höchst individualisierte Therapien. Man muss sich das so vorstellen, dass man sehr viele Faktoren in die Waagschale wirft, wenn man eben auch mit einer neuen Therapie bei einem Patienten beginnt. Das sind Faktoren wie der, was der Patient an Medikation einnehmen kann, oder der, wie oft sie eingenommen werden muss. Aber es sind auch andere Faktoren: Komedikation spielt eine Rolle, Wechselwirkungen spielen eine Rolle, Krankheiten spielen eine Rolle. Wenn jemand schon eine Nierenerkrankung hat, wird man sicherlich kein potenziell nephrotoxisches HIV-Medikament einsetzen. Abacavir hat für Patienten mit einem hohen Herzinfarktrisiko auch in der First-Line-Therapie nichts zu suchen. Es ist also tatsächlich ein relativ buntes Bild. Aber Rilpivirin und Dolutegravir gehören im Gegensatz zu Efavirenz nach wie vor in der First-Line-Therapie auch dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Behrens vielleicht noch.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Ich glaube, dass einige zentrale Aspekte gerade angesprochen worden sind, auch im Hinblick auf die Leitlinien, in denen alle drei Integraseinhibitoren berücksichtigt werden. Ich glaube, dass das Verschreibungsverhalten derzeit ein bisschen mehr dazu tendiert, Integraseinhibitoren in der Erstlinientherapie einzusetzen, insbesondere dann, wenn die Patienten keine wesentlichen anderen AIDS-definierenden Erkrankungen haben, dass dort ein Trend mehr zu Integraseinhibitoren geht und dass von vielen Klinikern das Elvitegravir zum Beispiel als eine in diesem Bereich ähnlich wirksame Substanz im Hinblick auf die antivirale Wirksamkeit angesehen wird.

Der Begriff zweckmäßige Vergleichstherapie wird im klinischen Alltag bei uns häufig nicht so viel verwendet. Aber Herr Christensen hatte schon angedeutet, dass die Aspekte, die vielleicht auch aus diesem Verfahren hier zum Efavirenz herausgearbeitet wurden, doch deutlich gezeigt haben, dass dieses Medikament eher nebenwirkungsbelastet ist, was eben anderen Medikamenten auch die Chance gegeben hat, ihre Vorteile und bessere Positionierung zu zeigen.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich würde jetzt zu dem Komplex Nieren kommen. – Sie hatten in Ihrer Stellungnahme eine neue Metaanalyse vorgelegt, von der Sie sagen, dass sie diese Koppelung von Behandlungseffekt oder Effekt auf das Surrogat und Effekt auf den interessierenden Endpunkt zeigt. Ich will mich jetzt gar nicht um die entsprechende Methodik kümmern; da kann man sehr kritisch sein. Aber nehmen wir einfach einmal an, sie wäre so. Was hat diese Metaanalyse untersucht? Sie hat zwei Fragestellungen untersucht, so zum einen, ob ein Effekt auf die Proteinurie mit dem interessierenden Endpunkt einhergeht, nämlich finale Nierenerkrankung, zum Beispiel eben auch eine Transplantation oder Dialysepflicht; sie hat zum anderen untersucht, ob eine Verdoppelung des Serumkreatinins damit einhergeht. In Ihrer Stellungnahme sagen Sie, da wurde ja Kreatinin untersucht, und Kreatinin ist ja der Faktor, der herangezogen wird, um die glomeruläre Filtrationsrate zu berechnen. Letzteres ist völlig richtig, dass das herangezogen wird. Aber in dieser Metaanalyse wurde nicht untersucht, ob

jegliche Änderung des Kreatinins ein valides Surrogat ist – diesen Eindruck erwecken Sie aber in Ihrer Stellungnahme –, sondern ob eine Verdoppelung des Serumkreatinins ein valides Surrogat ist. Das ist übrigens etwas, was sowohl in den Bewertungen des IQWiG als auch in den Beschlüssen des G-BA als valides Surrogat durchaus schon eine Rolle gespielt hat. Dazu gibt es Beschlüsse, in denen dies schon herangezogen worden ist.

Sie haben hier aber eine ganz andere Gegebenheit. Sie haben nämlich in Ihren Studien Patienten, die eine normale Nierenfunktion haben. Das sehen Sie an der glomerulären Rückfiltrationsrate im Mittel. Sie liegt im dreistelligen Bereich, über 100. Was passiert in diesen Studien? Sie sehen in diesen Studien eine Veränderung, die im einstelligen Bereich liegt, mit signifikanten Unterschieden; aber man sieht ja eben bei solchen Veränderungen durchaus immer wieder einmal signifikante Unterschiede. Die Frage ist jedoch: Ist das ein relevanter Unterschied?

Diese Unterschiede im einstelligen Bereich entstehen teilweise sogar dadurch, dass in beiden Gruppen eine Zunahme dieser glomerulären Filtrationsrate, eben keine Abnahme – Sie behaupten ja, Sie könnten hier Nierenschäden verhindern –, stattgefunden hat, die um 3 ml/min pro Körperoberfläche geringer ist oder höher ist in Ihrer Therapie. Das hat aber überhaupt nichts damit zu tun, was in dieser Metaanalyse untersucht worden ist und was ja auch relevant ist, nämlich, ob ein relevantes anderes Stadium der Nierenerkrankung erreicht wird. Das ist nämlich eine Verdoppelung des Serumkreatinins.

Sie haben allerdings, wobei Sie da eine relativ geringe Grenze verwendet haben, diese Fragestellung sogar in Ihren Studien untersucht. Sie haben nämlich eine Veränderung der glomerulären Filtrationsrate um 25 Prozent zum Ausgangswert untersucht. Bei all diesen Untersuchungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das heißt, Sie sehen im normalen Bereich der glomerulären Filtrationsrate eine gewisse Änderung im einstelligen Bereich, die keine klinische Relevanz hat, und Sie sehen, dass Sie dann, wenn Sie eine Grenze ansetzen – nämlich eine, die mit 25 Prozent ohnehin schon relativ niedrig ist; denn die Verdoppelung des Serumkreatinins führt zu einer glomerulären Filtrationsänderung von 50 Prozent gemäß der Formel –, überhaupt keinen Unterschied erkennen. Das heißt erstens, Ihre Daten zeigen für eine Relevanzschwelle gar keinen Vorteil für Ihr Präparat. Es heißt zweitens, Ihre Analyse, die Sie beigelegt haben, die Metaanalyse, stützt im Grunde genommen noch die Aussagen, die wir in unserem Bericht hatten; denn bezüglich des ersten Punkts, Proteinurie, sagen die Autoren: Das mag zwar vielversprechend sein; es gibt aber keine ausreichenden Daten, um hier von einem validen Surrogat zu sprechen.

Insofern sehe ich noch nicht genau, warum Sie meinen, dass mit dieser Metaanalyse hier irgendein Nachweis vorhanden wäre. Meine Frage, die ich aber habe, bezieht sich auf Folgendes: Wenn Sie die glomeruläre Filtrationsrate berechnet haben, dann müssen Sie auch den Kreatininwert erhoben haben. Wie sind denn die Daten zur Verdoppelung des Serumkreatinins in den beiden Studien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dransfeld wieder. – Sie schreibt noch.

Frau Dransfeld (Gilead): Als Erstes zu der Metaanalyse, die wir nachgereicht haben: Herr Kaiser, uns ist vollkommen klar, dass es keine Studie gibt, die den formalen Ansprüchen des IQWiG genügt, Punkt. Das können wir einmal dahingestellt sein lassen. Insofern haben wir da tatsächlich vorgelegt, was möglich war. Die Conclusio der Analyse war etwas weniger

scharf formuliert bzw. etwas weniger negativ formuliert; aber auch das lassen wir dahingestellt sein.

Zu den Daten, die wir zur Niere eingereicht haben: Zum einen haben wir Daten zur Kreatinin-Clearance und haben Sensitivitätsanalysen mit einer anderen Kreatinin-basierten Formel gemacht, nämlich der CKD-EPI-Formel. Wir haben hier sowohl die kontinuierlichen Analysen gemacht – wie gerade schon gesagt, ist unserer Auffassung nach, da die Nierenfunktion per se mit dem Alter abnimmt, jede zusätzliche Beschleunigung dieser Abnahme hier tatsächlich patientenrelevant – als auch Responderanalysen durchgeführt, wie Sie gerade gesagt haben, Patientenabnahme 25 Prozent. Sie sind in der Tat bei den vorbehandelten Patienten weniger überzeugend. Wenn Sie sich die Daten der nicht vorbehandelten Patienten anguckten, sähen Sie tatsächlich zu jedem Auswertungszeitpunkt in jeder Studie eine statistische Signifikanz, die dann in dieser ebenfalls nierengesunden Population noch einmal klar macht, wo die Unterschiede liegen.

Zu der Verdoppelung der Kreatininwerte: Diese Analyse haben wir definitiv nicht gemacht, weil wir die Metaanalyse tatsächlich auch jetzt erst gefunden haben. Insofern müsste das noch gemacht werden. Dazu kann ich Ihnen jetzt nichts sagen. Aber ich glaube, wir haben es wirklich umfassend analysiert, was die Niere angeht, sowohl was die Funktion als auch was die Proteinurie angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur ganz kurz eine Nachfrage: Aber Sie bestätigen, dass bezüglich der 25 Prozent Respons GFR in den Studien mit vorbehandelten Patienten sich in keinem Fall ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt? Und noch einmal: 25 Prozent ist eine niedrige Schwelle. Sie ist weit entfernt von einer Verdoppelung des Serumkreatinins, und nur dafür ist diese Metaanalyse, die Sie vorgelegt haben, geeignet.

Frau Dransfeld (Gilead): Wie gesagt, die Daten sind nicht optimal; das diskutieren wir auch gar nicht. Die Abnahme der GFR ist hier nur in der Studie 292-0109 tatsächlich erfasst worden. Das heißt, zu der Studie 311 1089 kann ich genauso wenig eine Aussage machen wie in der Metaanalyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Müller.

Herr Müller: Ich hätte doch noch einmal eine Frage zur zVT. Haben Sie denn gar keine Vergleichsdaten zu einer Substanz, die wir benannt haben? Haben Sie ausschließlich Ihre Substanz in den Studien verwendet?

Frau Dransfeld (Gilead): Herr Müller, ich danke Ihnen, dass Sie das noch einmal ansprechen, weil die Alternative nämlich gewesen wäre, dass wir gar keine Daten vorlegen, überhaupt gar keine. Wir haben tatsächlich die Daten, die wir haben, vollumfänglich vorgelegt, sowohl sämtliche Elvitegravir-Daten aus den drei Studien als auch die Studie 299-0102 gegenüber Darunavir, die wir der Vollständigkeit halber ebenfalls dargestellt haben und für die Interaktionstests genutzt haben. Es sind moderne Substanzen; aber es ist keine dabei, die vom G-BA festgelegt wurde.

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

Herr Dr. Kaiser: Nur kurz zur Ergänzung bzw. Klarstellung: Die Alternative wäre nicht gewesen, Sie hätten keine Daten vorgelegt, sondern die Alternative wäre da gewesen, Sie hätten einen indirekten Vergleich vorgelegt. Das haben Sie im vorhergehenden Verfahren ja auch gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das brauchen wir, glaube ich, nicht weiter zu diskutieren. Ich möchte an dieser Stelle nur, um auch die an vielen Stellen geschmähte fehlende Transparenz hier beim G-BA ein Stück weit aufzulockern, darauf hinweisen, dass sich zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie verschiedene andere hier anwesende pharmazeutische Unternehmen geäußert haben und es hier auch Vorschläge gegeben hat, die im weiteren Sinne so umschrieben werden können, dass das jeweils von diesen Unternehmen produzierte und in Verkehr gebrachte Produkt die einzig adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie sei. Ich sage dies nur, um diesen Punkt abzurunden, damit wir eben sehen, dass die Welt bunt ist und die Wahrnehmung dessen, was zweckmäßig ist und was mit beträchtlichem Zusatznutzen oder mit geringem Zusatznutzen durch den G-BA gegangen ist, so auf der Basis der Beschlüsse eine einheitliche ist; aber die Einordnung ist durchaus unterschiedlich.

Ich habe noch einmal die Fragestellung, die ich eingangs formuliert hatte. Sie beanspruchen für die Jugendlichen ab zwölf Jahre keinen Zusatznutzen. Die Fachgesellschaften tragen vor, das ist bedauerlich und schrecklich bzw. es ist gut für diese Gruppe. Wir haben ja hier für die Jugendlichen die Studie GS-US-292-0106, in der die Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik bei 50 HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Jugendlichen untersucht worden sind. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 15 Jahren; die Spanne lag zwischen zwölf und 17 Jahren, 56 Prozent waren weiblich, 12 Prozent waren asiatischer Abstammung, 88 Prozent waren farbig, also eine relativ bunte Zusammensetzung. Ich erwähne dies nur, um einfach auch das aufzugreifen, was die Fachgesellschaften sagen. Sie sagen, okay, die EMA hat eben jetzt hier eine Zulassung erteilt; sie hat hier also auf jeden Fall Wirksamkeit gesehen, aber es spricht noch einiges dafür, dass das eben auch zielführend als Behandlungsoption für diese Kinder und Jugendlichen sein könnte. Was ist jetzt Ihre Motivlage? Sie brauchen mir nicht zu erläutern, dass Sie sagen, okay, wollen wir nicht.

Dann hatte ich eingangs gefragt: Drittes Quartal 2017, Langzeitdaten für Erwachsene und Jugendliche, wie werden Sie damit umgehen, werden sie uns eben auch noch einmal vorgelegt? Dann geht es um den finalen Report zu den Sicherheitsdaten, diese Multi-cohort-Switch-Studie. Wie ist da die Planung, oder kann man da überhaupt heute schon von einer Planung sprechen? Ich frage danach, weil das eben – egal, was jetzt als Nutzenbewertung herauskommt – für eine Befristung wichtig ist, weil wir ja versuchen, das immer so einigermaßen verfahrensökonomisch zu gestalten, damit man nicht alle 14 Tage mit einem neuen Dossier kommt. Es ist zwar immer nett, mit Ihnen zusammensitzen; aber man soll es ja auch nicht übertreiben. – Bitte schön, Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Wir sitzen über die nächsten Jahre hier 14-mal beieinander, um über pädiatrische Zulassungserweiterung in den Bereichen HIV und Hepatitis C zu sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dransfeld (Gilead): Konkret zu FTAF, zu Ihrer Fragestellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist eine freudige Perspektive.

(Heiterkeit)

Wir sollten uns dann so einlassen.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich dachte, dass Sie das freut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte auch nur bestätigen, dass Sie richtig gedacht haben.

Frau Dransfeld (Gilead): Zu FTAF ganz konkret: Diese Studie, die Sie angesprochen haben, ist, wie Sie gesehen haben, eine einarmige Studie. Wir haben die Adoleszenten bereits im Verfahren zu ECF/TAF umfassend diskutiert. Es hat ja danach noch eine Beauftragung des IQWiG mit einem Addendum gegeben. Das Votum „kein Zusatznutzen“ ist geblieben.

Wir haben uns dem gewissermaßen ergeben. Auch die weiteren Populationen – ich komme gleich auf den pädiatrischen Entwicklungsplan zu sprechen – basieren auf einarmigen Studien bzw. auf weiteren Kohorten aus dieser Studie. Das heißt, wir werden auch künftig, wie wir es bisher getan haben, Ihnen die Daten vollumfänglich mit dem Dossier vorlegen, Ihnen die Studienberichte einreichen; aber wie gesagt, es sind einarmige Studien.

Was ist weiterhin für FTAF geplant? Für FTAF sind drei weitere Zulassungserweiterungen geplant, zum einen auf die Kinder. Das sind die Kinder zwischen sechs und elf Jahren. Sie sind aber noch einmal differenziert nach Körpergewicht, das heißt, über 25 Kilo und unter 25 Kilo. Im Sinne der Verfahrensökonomisierung haben wir uns natürlich auch schon Gedanken dazu gemacht, ob man das in irgendeiner Form zusammenfassen könnte. Das ist leider nicht möglich, weil die Kinder über 25 Kilo die Erwachsenendosierung bekommen, während für die Kinder unter 25 Kilo eine neue Dosierung entwickelt wird. Insofern ist da ein zeitlicher Versatz inkludiert.

Die letzte Zulassungserweiterung, die da noch geplant ist, ist diejenige auf die Kleinkinder. Das ist dann ab vier Wochen bis fünf Jahre, und das betrifft – dies kann ich hier ergänzend sagen – auch unser weiteres HIV- und Hepatitis-Portfolio.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Zeitperspektive: Wie lange liegen diese Zulassungserweiterungen zeitmäßig auseinander, ein Jahr, eineinhalb Jahre, ein paar Monate?

Frau Dransfeld (Gilead): Je nach Produkt; einmal ist ein halbes Jahr dazwischen, einmal ist ein Jahr dazwischen; aber es ist nicht extrem weit. Aber wir können da gerne noch einmal einen umfassenden Plan für Sie zusammenstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein, mir geht es schlicht und ergreifend nur darum: Es wird ja jetzt im Rahmen des AMVSG auch auf Anregungen dieses Hauses geprüft, ausgehend von der Erkenntnis, dass im Zusammenhang mit Erweiterungen des Anwendungsgebietes bei Onkologika sehr häufig drei bis sechs Monate dazwischen liegen, ob man nicht möglicherweise eine Möglichkeit schaffen soll, selbstverständlich bei Rückwirkung des § 130b auf den jeweiligen Markteintritt, dann einfach einmal zwei, drei Zulassungserweiterungen, wenn das absehbar ist und wenn das auch relativ klar in einer solchen Planung läuft, zusammenzufassen, damit man nicht immer so kleine Bröckchen bewertet, sondern vielleicht auch einmal einen Gesamtkomplex zusammenfassend diskutieren kann. Da wird aber im

Augenblick ja nur über einen Zeitraum von sechs oder neun Monaten oder so etwas diskutiert. Das heißt, wenn das ein Jahr auseinander liegt, dann funktioniert das nicht.

Das war einfach der Hintergrund dieser Frage. Dann könnten wir uns von 14-mal vielleicht auf 10-mal oder so etwas beschränken. Das wäre dann gut und reicht ja auch, um in wechselseitiger Erinnerung zu bleiben. – Fragen? – Herr Kandlbinder, bitte.

Herr Kandlbinder (Gilead): Das Thema mit den Kinderzulassungen beschäftigt uns ja schon seit einiger Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Kandlbinder (Gilead): Wir hatten hier beim G-BA das Thema auch schon im Rahmen der Beratungen andiskutiert. Vielleicht macht es Sinn, dass wir uns jetzt das gesamte Portfolio diesbezüglich noch einmal angucken und in eine Beratung gehen, um sozusagen auf dieser Basis zu entscheiden, wann es Sinn machte, etwas zusammenzulegen. Das wäre mit Sicherheit in unserem Interesse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Müller macht mich gerade darauf aufmerksam: Es wird ja im Moment auch noch streitig diskutiert, ob und in welchem Umfang in welchen Fällen eben auch Evidenztransfer erleichtert werden soll. Ich nehme wahr, dass das, was im Augenblick Gegenstand in der Anhörung zum Kabinettsentwurf gewesen sei – vorgesehen ist nämlich ein relativ weiter Evidenztransfer in allen Bereichen –, sicherlich sehr kritisch gesehen wird, dass man aber gerade bei diesen PUMA-Zulassungen sagt, da muss man es wegen der Limitation, die es bei Kinderstudien gibt, dann doch sicherlich in irgendeiner Form machen. Da würde es dann natürlich wirklich Sinn machen, dass man, wenn man verschiedene Kinderzulassungen hat, sie zusammen betrachtete, damit man nicht jedes Mal über die Frage, was wohin transferiert werden kann, was übertragen werden kann, zu diskutieren brauchte. Aber das ist Zukunftsmusik; darüber brauchen wir uns heute nicht zu unterhalten. Heute müssen wir uns über diese Nutzenbewertung unterhalten. – Fragen? – Keine? Die Patientenvertretung hat auch keine Fragen? – Ja, bitte schön.

Herr Scharf (Schafberger?): Ich habe noch eine Frage zu den Kopfschmerzen. Können Sie noch einmal sagen, wie lange sie im Schnitt angehalten haben oder ob sie behandlungsbedürftig waren?

Frau Dransfeld (Gilead): Das kann ich Ihnen im Einzelnen an dieser Stelle nicht beantworten. Ich kann aber sagen, dass sie tatsächlich mild waren und am Ende nicht zu einem Therapieabbruch geführt. Die Inzidenzen hatte ich ja kurz genannt, 4 Prozent unter Fortführung, 8 Prozent nach Umstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Dann hätten wir das. – Jetzt ist Gelegenheit, noch einmal Stellung zu nehmen. Wer möchte? – Herr Kandlbinder oder Frau Dransfeld; mir ist es egal.

Herr Kandlbinder (Gilead): Kurz und schmerzlos: Ich glaube, wir haben heute sehr intensiv diskutiert und sind sehr in die Tiefe gegangen. Der Sachverhalt bleibt für uns aber der gleiche: Die Daten liegen vor. Es gibt Diskussionen, wie sie in der Nutzenbewertung heranzu-

ziehen sind. Aber ich glaube, es wäre fatal, die Daten nicht zu nehmen; denn sie zeigen eindrücklich Ergebnisse, die für die Patientenrelevanz wichtig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an alle, die da waren, herzlichen Dank für die Diskussion. Wir werden das jetzt zu gewichten und zu werten haben, und dann sehen wir uns ja 14-mal in den nächsten drei Jahren. Ich freue mich schon darauf. – Nein, das ist jetzt kein Zynismus. Ich bin froh, wenn man gerade in diesem Bereich, insbesondere bei Kindern, hoffentlich dann eben auch therapeutische und behandlingstechnische Fortschritte erzielen kann; das ist ganz klar. Insofern ist das ohne jeden Sarkasmus gesagt.

Dann können wir diese Anhörung für beendet erklären. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.05 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

sowie

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

**Vorgang: 2016-05-15-D-228
Emtricitabin /Tenofoviralafenamid**

Datum: Mai 2016

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

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

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

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

siehe Übersicht II Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

Nicht angezeigt

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

Beschlüsse gemäß § 35a SGBV zu:

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

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

Siehe systematische Literaturrecherche

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

Nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Emtricitabin/ Tenovovir-alfenaamid Descovy®	„Descovy® wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind“.
Proteasehemmer (PI)	
Saquinavir (SQV) J05AE01 Invirase®	Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden.
Indinavir (IDV) J05AE02 Crixivan®	Crixivan ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsene angezeigt.
Ritonavir (RTV) J05AE03 Norvir®	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®	Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> • ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir-Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen. <p>Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit PREZISTA bei solchen ART- vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von PREZISTA sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden.</p> <p>PREZISTA 150 zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). PREZISTA 150 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral (ART) vorbehandelten Erwachsenen, einschließlich derer, die mehrfach vorbehandelt wurden. • Zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht. <p>Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit PREZISTA bei solchen ART- vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von PREZISTA sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden.</p>
Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)	
Zidovudin (ZDV/AZT) J05AF01 Retrovir®	Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV Infektion bei Neugeborenen.
Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®	VIDEX ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.
Stavudin (d4T) J05AF04 Zerit®	Zerit ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Zerit sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden.
Lamivudin (3TC) J05AF05	Lamivudin ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	
<p>Abacavir (ABC) J05AF06 Ziagen®</p>	<p>Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.</p>
<p>Tenofovir disoproxil (TDF) J05AF07 Viread®</p>	<p>Viread 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet.</p> <p>Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Viread zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (<10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten <5.000 Kopien/ml). Viread wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen.</p> <p>Viread 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist.</p> <p>Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.</p>
<p>Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®</p>	<p>Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet.</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 Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen.</p> <p>Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)

<p>Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch</p>	<p>in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert. Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Nevirapin in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs). Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren.</p>
<p>Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch</p>	<p>Efavirenz ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <50 Zellen/ mm^3 oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI-basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der Efavirenz enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1.</p>
<p>Etravirin (ETV) J05AG04 Intelence®</p>	<p>INTELENCE in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten und bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1). Die Indikation bei Erwachsenen basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 Phase- III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten, in denen INTELENCE in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/ OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde. Die Indikation bei pädiatrischen Patienten basiert auf 48-Wochen-Analysen einer einarmigen Phase-II-Studie bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant®</p>	<p>EDURANT in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden. (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>

Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen

<p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-afenamid</p>	<p>Genvoya wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen</p>
--	---

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

(EVG/COBI/FTC/ TAF) J05AR18 Genvoya®	Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
Lamivudin und Zidovudin (3TC/AZT) J05AR01 Generisch	ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2).
Abacavir und Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 Kivexa®	Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist .
Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) J05AR03 Truvada®	Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. Der Beleg des Nutzens der antiretroviralen Kombinationstherapie von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat basiert ausschließlich auf Studien mit nicht vorbehandelten Patienten.
Abacavir Lamivudin Zidovudin (ABC/3CT/AZT) J05AR04 Trizivir®	und und Trizivir ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) bei Erwachsenen. Diese fixe Kombination ersetzt die drei Arzneistoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin, die in gleicher Dosis einzeln angewendet werden. Es wird empfohlen, während der ersten 6 bis 8 Wochen der Behandlung Abacavir, Lamivudin und Zidovudin einzeln anzuwenden. Die Wahl dieser fixen Kombination sollte primär nicht nur auf Überlegungen zur möglichen Adhärenz, sondern hauptsächlich auf Überlegungen zur Wirksamkeit und zum Risiko dieser drei Nukleosidanaloga beruhen. Der Nachweis des Nutzens von Trizivir basiert vor allem auf den Ergebnissen von Studien, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder mäßig vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, bei denen die Krankheit noch nicht weit fortgeschritten war. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen. Insgesamt könnte die virologische Suppression mit diesem Dreifach-Nukleosid-Regime derjenigen unterlegen sein, die mit anderen Kombinationstherapien erreicht wird. Hier sind insbesondere solche Therapien gemeint, die geboosterte Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren enthalten. Daher sollte die Anwendung von Trizivir nur in

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

J05AR09 Stribild [®]	
Lopinavir und Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra [®]	Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Kindern über 2 Jahre, Jugendlichen und Erwachsenen angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen.
Darunavir und Cobicistat (DRV/COBI) J05AR14 Rezolsta ^{®1}	Rezolsta ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus-1 (HIV-1) bei Erwachsenen ab 18 Jahre zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von Rezolsta sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).
Atazanavir und Cobicistat (ATV/COBI) J05AR15 Evotaz ^{®1}	Evotaz ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen indiziert. Die HI-Viren, dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen, mit Resistenz gegen Atazanavir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Dolutegravir und Abacavir und Lamivudin (DTG/ ABC/3TC) J05AR13 Triumeq [®]	Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.
Andere antivirale Mittel	
Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon [®]	Fuzeon wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet bei HIV-1-infizierten Patienten, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen

¹ Zugelassen, aber derzeit nicht verfügbar in Deutschland

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	antiretroviralen Behandlungsregimen haben. Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsregime für Patienten, die gegenüber einem antiretroviralen Regime ein Therapieversagen zeigten, sollen die Behandlungsgeschichte des individuellen Patienten und die Mutationsmuster in Verbindung mit den verschiedenen Arzneimitteln besonders beachtet werden. Sofern verfügbar, können Resistenzuntersuchungen angemessen sein.
Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®	ISENTRESS® ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen.
Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®	CELSENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden. Diese Indikation beruht auf den Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten von zwei doppelblinden, plazebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten.
Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®	Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.
Cobicistat (COBI) V03AX03 Tybost®	Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

Systematische Recherche:	12
Indikation:.....	12
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	13
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	14
Cochrane Reviews	20
Systematische Reviews	26
Leitlinien	48
Ergänzende Dokumente.....	65
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	67
Literatur:.....	69
Anhang.....	73

Systematische Recherche:

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

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

Indikation:

Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

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

Abkürzungen:

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

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2016 [23].</p> <p>Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A15-55</p> <p>neu</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin im Vgl. zu Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin als zweckmäßiger Vergleichstherapie für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zwischen ≥ 12 und < 18 Jahren mit einer Viruslast von $\leq 100\,000$ HIV-1RNA-Kopien/ml</p> <p>Ergebnis/Fazit</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatz-nutzens von Rilpivirin: Zusatznutzen nicht belegt</p>															
<p>IQWiG, [21] 2016.</p> <p>Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A15-61</p> <p>neu</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Bewertung des Zusatznutzens von EVG/COBI/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.</p> <p>Population und zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von EVG/COBI/FTC/TAF</p> <table border="1" data-bbox="502 952 1364 1243"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Therapienaive Erwachsene</td> <td>Efavirenz in Kombination mit 2 Nucleosid- / Nucleotid-analoga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Therapienaive Jugendliche^b</td> <td>Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Vorbehandelte Erwachsene</td> <td>Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Vorbehandelte Jugendliche^b</td> <td>Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg COBI: Cobicistat; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TAF: Tenofoviralfenamid</p> <p>Ergebnis/Fazit</p> <p><u>Therapienaive Erwachsene:</u> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen</p> <p><u>Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahre mit einem KG von mind. 35kg:</u> Zusatznutzen nicht belegt</p> <p><u>Vorbehandelte Erwachsene (ohne Umstellungsindikation):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Männer: Zusatznutzen nicht belegt ○ Frauen: Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen <p><u>Vorbehandelte Erwachsene (mit Umstellungsindikation)</u> Zusatznutzen nicht belegt</p> <p><u>Vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahre mit einem KG von mind. 35kg:</u> Zusatznutzen nicht belegt</p>	Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a	1	Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nucleosid- / Nucleotid-analoga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)	2	Therapienaive Jugendliche ^b	Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin	3	Vorbehandelte Erwachsene	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	4	Vorbehandelte Jugendliche ^b	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.
Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a														
1	Therapienaive Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nucleosid- / Nucleotid-analoga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)														
2	Therapienaive Jugendliche ^b	Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin														
3	Vorbehandelte Erwachsene	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.														
4	Vorbehandelte Jugendliche ^b	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.														

<p>G-BA, 2015 [10].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [19]</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt</p> <p>und</p> <p>e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber</p>
---	---

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

	<p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist <u>nicht belegt</u>.</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt</p> <p>⇒ (1) zVT = Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.</p> <p>⇒ (1) <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Hinweis auf einen <u>geringen Zusatznutzen</u></p> <p>⇒ (2) zVT = Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.</p> <p>⇒ (2) <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist <u>nicht belegt</u>.</p>
<p>G-BA, 2014 [8].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cobicistat, 18. September 2014</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Cobicistat (Tybost®) wird als pharmakologischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die pharmakokinetische Verstärkung (Booster) für Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen ist: <u>Ritonavir</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist <u>nicht belegt</u></p>

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

<p>G-BA, 2012 [14].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin, 05. Juli 2012</p> <p>Vgl. IQWiG 2012 [22] .</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Edurant® in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin:</u></p> <p>⇒ Beleg für einen <u>geringen Zusatznutzen.</u></p>
---	---

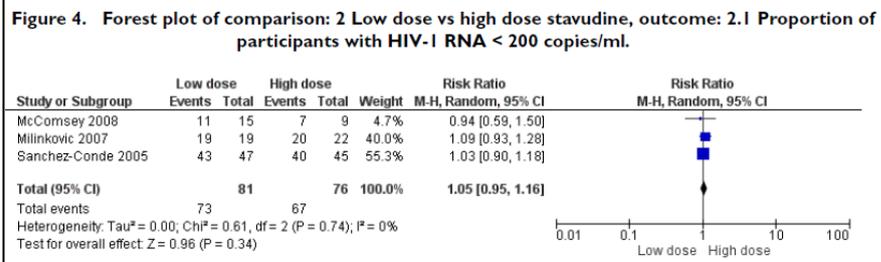
Cochrane Reviews

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

Viral load < 200 copies/ml

⇒ cut-off for viral load suppression is reported at different levels in each of the studies:

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



Major side-effects

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

⇒ There were no associated significant changes in body fat composition.

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

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

<p>Cruciani M et al., 2013 [4].</p> <p>Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>⇒ The aim of this review is to combine randomised, controlled trials to examine whether in patients with undetectable viraemia simplification treatment with ABC-based triple-nucleoside combinations has similar rates of efficacy and tolerability compared with a continued PI regimen or simplification with NNRTIs (efavirenz or nevirapine) containing regimen. Meanwhile, it offers the opportunity to address the risk of cardiovascular disease in ABC-treated patients and comparators.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Chronically HIV-infected adult patients treated with a PI-containing regimen (PI or boosted PI), with undetectable viral load (HIV-1 RNA below the cut-off value as defined in individual studies).</p> <p>Intervention/Komparator:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Continue the PI regimen or switch to a simplification maintenance regimen, including 2. Switch to a NNRTI (EFV or NVP) containing regimen, or 3. Switch to a triple-NRTI regimen (ABC-AZT-3TC (Trizivir®)) <p>1 and 2 are controls, 3 is the experimental intervention. If a trial had all three options, we compared the experimental group to each of the 2 control groups (1 vs 3, and 2 vs 3); in this case, to avoid double-counts in the experimental group, we split the 'shared' group (3 NRTI) into two groups with smaller sample size, and include two independent comparisons.</p> <p>Endpunkte</p> <p>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Proportion of patients discontinuing or switching antiretroviral therapy due to virologic failure; Rates of patients with adverse events requiring treatment interruption or switching, or both; Overall rates of treatment interruption or switching, or both; Death (all cause); Occurrence of myocardial infarction and cardiovascular disease; Occurrence of new</p> <p>Suchzeitraum: bis 2012 (Recherche in 2009, Update in 2012)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=1675)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ low risk of bias trials in most of the domains considered</p> <p>⇒ All the studies included HIV-1 infected patients virologically suppressed after a successful treatment with PI containing ART.</p> <p>⇒ <u>Overall failure</u> (8 studies, n=1.606); Triple nucleoside combination (N=693 participants) vs PI continuation (n=466) vs. NNRTI simplification (n=477):</p> <p>no significant difference between triple nucleoside combination and controls (RR 0.88, 95%CI 0.74 to 1.04), either PI-based (RR 0.80, 95%CI 0.62 to 1.03) or NNRTI based (RR 0.99, 95% CI 0.79 to 1.24). There was</p>

	<p>some degree of heterogeneity, and a random effect model was applied.</p> <p>⇒ <u>Virologic Failure</u> (8 studies, n=1,587); Triple nucleoside combination (n=689) vs. PI continuation (n=461) vs. NNRTI simplification (n=437):</p> <p>no significant difference triple nucleoside combination and controls (RR 1.39, 95% CI 0.95 to 2.02), either PI-based (RR 1.49, 95% CI 0.72 to 3.08) or NNRTI based (RR 1.32, 95% CI 0.89 to 1.97), though the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls. A random effect model was applied (I² = 18 %).</p> <p>⇒ <u>Discontinuation for Adverse Events</u> (8 studies, n=1,597); Triple nucleoside combination (n=689) vs. PI continuation (n=461) or to NNRTI simplification (n=447):</p> <p>no significant difference between triple nucleoside combination and controls (RR 0.68, 95% CI 0.44 to 1.07), either PI-based (RR 0.77, 95% CI 0.39 to 1.53) or NNRTI based (RR 0.63, 95% CI 0.34 to 1.18), the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of lower incidence of side effects in the experimental group. There was substantial heterogeneity (I² =57%), and a random effect model was applied.</p> <p>⇒ <u>Change in lipids and in CD4 cells</u> from baselines were reported in 7 studies, but inconsistency in reporting these data did not allow quantitative analysis.</p>
	<p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</p> <p>⇒ The strategy of switching to triple nucleoside regimens shows weak evidence of lower incidence of side effects and a higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls.</p> <p>⇒ Simplification with 3NRTI holds the advantages of preserving other classes of antiretroviral drugs, to lower blood lipids, and to be cost effective and simple to administer. Thus, simplification with triple nucleoside regimens AZT + 3TC + ABC should be still considered for individuals who are unable to tolerate or have contraindications to NNRTI or PI based regimens.</p> <p>⇒ Though studies in the current review were conducted between 2001 and 2010, the large majority of patients from studies analysed received old PI regimens (e.g., indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) not longer recommended by International Guidelines.</p>
<p>Shey MS et al., 2013 [33].</p> <p>Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The primary objective of this review was to evaluate the antiviral efficacy of co-formulated zidovudine-lamivudine-abacavir for initial treatment of HIV infection. The secondary objectives were to evaluate the safety and tolerability of the triple nucleoside combination.</p> <p>2. Methodik</p>

<p>HIV infection and AIDS</p>	<p>Population: HIV-infected, antiretroviral-naive patients (> 13 year)</p> <p>Intervention/Komparator: Treatment of HIV infection with co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine as initial therapy vs. treatment based on PIs or NNRTIs</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Primary Outcomes:</i> suppression of viral activity; • <i>Secondary Outcomes:</i> CD4 cell count, Severe adverse events, Clinical lipodystrophy manifestations, Total cholesterol, Triglyceride level, Treatment adherence <p>Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche: bis 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2247)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Virological failure</u> (3 trials, n=1687)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ no significant difference between NRTIs and those on either PI-based or NNRTI-based therapy (RR 1.14, 95% CI 0.56 to 2.32), moderate quality of evidence ○ There was significant heterogeneity between the included trials. ○ 2 studies (n=540) did not find a significant difference in the incidence of virological failure between participants on NRTIs and those on a PI (i.e. nelfinavir or atazanavir) (RR 0.82, 95% CI 0.50 to 1.36; heterogeneity P= 0.21, I²=35%). ○ 1 Study (n=1147) found that participants on NRTIs had a significantly higher incidence of virological failure than did those on the NNRTI efavirenz (RR 1.93, 95% CI 1.46 to 2.55). <p><u>Virological suppression</u> (4 studies, n=2247)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ No significant difference between NRTI and controls (RR 0.97 [95% CI 0.75;1.12], moderate quality of evidence) ○ There was significant heterogeneity between the four studies. ○ 3 Studies finding no significant differences between comparison groups and 1 study finding NRTIs to be inferior to efavirenz. <p><u>CD4+ cell counts:</u> no significant differences between NRTIs and either PIs or NNRTIs (3 trials, n=1687: mean difference -0.01, 95% CI -0.11 to 0.09, I²=0%, moderate quality of evidence),</p> <p><u>Severe adverse events:</u> no significant difference (4 trials; n=2247: RR 1.22, 95% CI 0.78 to 1.92, I²=62%, moderate quality of evidence)</p> <p><u>Hypersensitivity reactions:</u> no significant difference (4 trials, ; n=2247, RR 4.04, 95% CI 0.41 to 40.02, I²=72%, moderate quality of evidence).</p>
	<p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • We found that co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine remains

	<p>a viable option for initiating anti-retroviral therapy, especially in HIV-infected patients with pre-existing hyperlipidaemia and those who do not tolerate ritonavir. The varied geographical locations of the included trials augment the external validity of our findings.</p> <ul style="list-style-type: none">• We are moderately confident in our estimate of the treatment effects of the triple NRTI regimen as initial therapy for HIV infection. In the context of the GRADE approach, such moderate quality of evidence implies that the true effects of the regimen are likely to be close to the estimate of effects found in this review.
--	--

Systematische Reviews

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

<p>effectiveness of tenofovir in treatment-naive HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis</p> <p>neu</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: adult HIV-infected patients without prior exposure to antiretroviral therapy</p> <p>Intervention: TDF based treatment</p> <p>Komparator: any other ART without TDF</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mortality, AIDS-defining events, virological failure, • fractures, cardiovascular events, renal failure, rash, • quality of life, • CD4 cell count, HDL-, LDL-, total cholesterol, triglycerides, estimated glomerular filtration rate (eGFR), proteinuria, bone mineral density (BMD), and body fat change. <p>Literatursuche: up to 01/2015 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS, Science Citation Index, and the WHO Global Health Library</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 trials (8297 patients)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study quality</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p><i>Results: TDF-based regimens versus other regimens</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical events and deaths (18 studies): no sign. differences <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 <ul style="list-style-type: none"> ○ mean difference (MD ;95%CI): 0.55 cells/ml (-15.24 to 16.33); $I^2=72\%$ • Lipid levels (8 trials): significantly decreased with TDF-based regimens versus other regimens: MD (95%CI): <ul style="list-style-type: none"> ○ LDL-cholesterol -9.53 mg/dl (-12.16 to -6.89); $I^2=14\%$

	<ul style="list-style-type: none"> ○ HDL-cholesterol -2.97 mg/dl (-4.41 to -1.53); $I^2=39\%$ ○ total cholesterol -18.42 mg/dl (-22.80 to -14.04); $I^2=54\%$ ○ triglycerides -29.77 mg/dl (-38.61 to -20.92); $I^2=0\%$ ○ Similar effects in trials comparing TDF/FTC-based regimens with ABC/3TC-based regimens. ● Estimated glomerular filtration rate (8 trials) <ul style="list-style-type: none"> ○ Renal function significantly decreased over 48 weeks with TDF-based regimens vs other regimens: mean difference (95%CI): -3.47 ml/minute(-5.89 to -1.06); $I^2=74\%$ ● Bone mineral density (4 trials) <ul style="list-style-type: none"> ○ greater relative decrease with TDF-containing treatments: MD (95%CI): hip: -1.41% (-1.87 to -0.94; $I^2=0\%$);lumbar spine: -1.26% (-1.84 to -0.68; $I^2=0\%$); ○ Similar effects in trial (n=1) comparing TDF/FTC with ABC/3TC ● Body fat (2 studies):No significant difference in changes of trunk and limb fat, no heterogeneity between trials
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>This analysis found no different comparative effects of TDF-based and non-TDF-based treatments on mortality, AIDS-defining events, fractures, CD4 cell count, and virological failure. Tenofovir disoproxil fumarate-based regimens were associated with more favorable lipid levels, but reduced BMD and eGFR. Effects were similar in trials comparing TDF/FTC versus ABC/3TC-based regimens, in particular for virological failure in relation to baseline viral load</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Eingeschränkte Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der Einzelstudien und der z.T. hohen Heterogenität zw. den Studien</p>
<p>Kryst J et al., 2015 [27].</p> <p>Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</p> <p>Neu</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Systematic review and meta-analysis of RCT in order to establish differences between efavirenz-based regimens and other regimens recommended by clinical experts to be used in HIV-infected patients previously untreated with antiretroviral therapy</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult HIV-infected patients without prior exposure to antiretroviral therapy</p> <p>Intervention: efavirenz</p> <p>Komparator: any other, commonly used treatment (studies assessing placebo as a comparator were excluded)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● progression of disease or death, ● virological response to treatment, ● safety profile (defined as risk of adverse events and discontinuation of the treatment due to adverse events). <p>Suchzeitraum: up to December 2013 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the Trip Database</p>

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 34 RCTs included in SR (26 RCTs included in MA)

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score (0-5) + allocation concealment

3. Ergebnisse

Methodological quality of included studies:

- 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.

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)

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

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

- PI:
 - Lopinavir and atazanavir in 8 and 5 trials, respectively,
 - amprenavir, indinavir and fosamprenavir in single studies,
- Note: 4 studies additionally included patients with a limited previous exposure to HAART therapy
- No statistically significant differences in
 - death (RR 1.05; 95% CI: 0.84–1.32; $p > 0.05$, $I^2 = 0\%$)
 - disease progression defined in 3 studies as an occurrence of

	<p>AIDS-defining events (RR 1.18; 95% CI: 0.88–1.58; $p > 0.05$, $I^2 = 0\%$).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 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; $p > 0.05$, $I^2 = 78\%$) <p><i>efavirenz vs CC chemokine receptor type 5 (CCR5) antagonist added to the background regimen</i></p> <p><u>Vicriviroc (1 study):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • higher rates of virologic failure in vicriviroc groups (25 mg and 50 mg once a day) compared with efavirenz group <p><u>Maraviroc: 1 study</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • no statistically significant differences in <ul style="list-style-type: none"> ○ disease progression defined as an occurrence of C category events indicating a development of AIDS (RR 1.99; 95% CI: 0.76–5.26; $p > 0.05$) at week 48. ○ death at 96-week (RR 1.50; 95% CI: 0.25–8.90; $p > 0.05$). ○ virological outcomes: plasma VL below 50 copies/ml at week 48 (RR 0.94; 95% CI: 0.85–1.04; $p > 0.05$) and at week 96 (RR 0.94; 95% CI: 0.83–1.07; $p > 0.05$). ○ risk of grade 3/4 AE at week 48 (RR 1.23; 95% CI: 0.94–1.61; $p > 0.05$) and at week 96 (RR 1.16; 95% CI: 0.91–1.47; $p > 0.05$), • significantly higher risk of discontinuation of therapy due to AE for efavirenz-based regimen (RR 3.26; 95% CI: 1.86–5.70; $p < 0.05$), which was confirmed for both 48 and 96-week follow-up.
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Results of the present meta-analysis support the current clinical guidelines for antiretroviral-naive, HIV-infected patients. Efavirenz-based therapy should be considered as one of the most preferred treatment options in ART-naive patients, however it should be prescribed with caution in patients with underlying psychiatric conditions. Results of recent studies suggests good efficacy and beneficial safety profile of drugs from new classes of antiretroviral agents (integrase inhibitors, CCR5 antagonists) compared with other initial regimens used nowadays in clinical practice for the treatment of HIV-infected patients, however more data from further, reliable RCTs are needed to confirm above results.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Studien weisen je nach Endpunkt z.T. beträchtliche Heterogenität auf</p>
<p>Pillay P et al., 2013 [32].</p> <p>Outcomes for Efavirenz versus</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To review virological outcomes in HIV-1 infected, treatment-naive patients on regimens containing EFV versus NVP from randomised trials and observational cohort studies</p>

<p>Nevirapine-Containing Regimens for Treatment of HIV-1 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis neu</p>	<p>2. Methodik: SR of RCTs and observational cohort studies</p> <p>Population: adult HIV-infected patients not previously treated with ART</p> <p>Intervention: Efavirenz containing regimens in a combination of three antiretroviral drugs only</p> <p>Komparator: Nevirapine containing regimens in a combination of three antiretroviral drugs only</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virologic outcomes: plasma HIV-1 RNA • Treatment termination/discontinuation (any cause) • mortality <p>Literaturrecherche: up to May 2013 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 38 (10 RCTs, 15 prospective cohort studies, 13 retrospective cohort studies)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias assessment: random sequence generation (selection bias), allocation concealment (selection bias), blinding of participants and personnel (performance bias), blinding of outcome assessment (detection bias), selective reporting (reporting bias), comparability of baseline groups, application of intent-to-treat analysis, and proportion lost to follow up • Overall quality of evidence using GRADE • Where sufficient studies were available, publication bias was assessed visually using funnel plots. <p>Heterogenität</p> <p>examined using the χ^2 statistic with a significance level of >0.10, and the I^2 statistic with an I^2 estimate greater than 50% was considered indicative of moderate to high levels of heterogeneity</p> <hr/> <p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • “Third drug” comparison: <ul style="list-style-type: none"> ○ majority of studies: EFV 600mg once daily vs NVP 200mg twice daily. ○ 1 study: weight adjusted EFV dose ○ 2 studies: NVP 400 mg once daily ○ 15 studies did not report NVP dosage, and were all assumed to use 200 mg twice daily • Backbone: NRTI used differed between studies: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stavudine (d4T)/3TC in 21 studies; 9 studies did not use this NRTI backbone at all. ○ AZT/3TC in 21 studies; 9 studies did not use this backbone at all. ○ TDF/3TC or TDF/FTC was used less frequently, in only 7 studies. ○ 7 studies did not report on NRTI backbones. • Risk of bias: <ul style="list-style-type: none"> ○ RCTs: all open label, only 2 of 10 reported on allocation concealment, 5 of 10 reported loss to follow up • Quality of evidence:
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>evidence from RCTs</u> was considered to be high quality for critical outcomes: no evidence of serious risk of bias, inconsistency, imprecision or indirectness ○ <u>evidences from observational studies</u>: very low quality, mainly due to risk of bias (lack of random sampling, baseline imbalances, and retrospective design), and inconsistency in the direction and imprecision in CI around the point estimates. <p><i>Results: EFV vs NVP</i></p> <p>Virologic failure</p> <ul style="list-style-type: none"> • data from RCT (n=6): RR 0.85 [0.73– 0.99], I² = 0% • data from observational studies (n=9): RR 0.65 [0.59–0.71]; I²=54% <p>Virologic success</p> <ul style="list-style-type: none"> • data from RCT (n=8): 1.04 [95%CI 1.00–1.08], I² = 0% • data from observational studies (n=13): 1.06 [1.00– 1.12]; I² =68% <p>Mortality</p> <ul style="list-style-type: none"> • data from RCT (n=4):RR 0.81[0.47, 1.37] I² = 30% • data from observational studies (n=8): RR 0.76 [0.67–0.87], I²= 0% <p>Treatment discontinuation (any cause)</p> <ul style="list-style-type: none"> • data from RCT (n=5): RR 0.83 [0.55–1.25] I²: k.A • data from observational studies (n=7): RR=0.89 [0.73–1.08], I²: k.A.
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>EFV-based first line ART is significantly less likely to lead to virologic failure compared to NVP-based ART.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Evidenz aus RCTs wurde mit hoch bewertet, obwohl alle Studien ein offenes Design aufwiesen und größtenteils keine Informationen zu allocation concealment gegeben wurden</p>
<p>Kawalec P et al., 2013 [26].</p> <p>Nevirapine-Based Regimens in HIV-Infected Antiretroviral-Naive Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare effectiveness of nevirapine-based regimens with other antiretroviral schedules used as an initial treatment of HIV-infected antiretroviral-naive subjects</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult HIV-infected patients not previously treated with antiretroviral therapy.</p> <p>Intervention: nevirapine</p> <p>Komparator: any other, commonly used treatment schedule (studies assessing placebo as a comparator were excluded).</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • clinical progression of disease or death, • virological response (defined as undetectable plasma HIV RNA), • risk of AE ; discontinuation of study because of AE <p>Suchzeitraum: up to December 2012 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the Trip Database</p>

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score (0-5) + Allocation concealment

Heterogenität: Clinical heterogeneity was assessed by examining the characteristics of the featured studies, whereas the statistical heterogeneity was assessed using the chi-square test, with a significance level of $p < 0.10$. A fixed effects model was used when no statistical heterogeneity was detected; otherwise the random effects model was used.

3. Ergebnisdarstellung
 Methodological quality of included RCTs was poor

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

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

comparison of nevirapine vs efavirenz as NNRTI

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

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

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our data demonstrate the comparable efficacy of nevirapine-based therapy versus other regimens recommended as initial therapy for HIV-infected patients (PI-based and efavirenz-based treatments). Concerning safety, special groups of patients can achieve significant clinical benefits from nevirapine-based regimens.

	<p>5. Hinweise FBMed</p> <p>z.T. beträchtliche Heterogenität</p>
<p>Messiaen P et al., 2013 [30].</p> <p>Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung To review the evidence for integrase inhibitor use in clinical settings.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV-infected patients (antiretroviral therapy-naive patients and treatment-experienced patients with either virological failure or switching to integrase inhibitors while virologically suppressed.)</p> <p>Intervention: integrase inhibitors(INI; raltegravir, elvitegravir, dolutegravir)</p> <p>Komparator: others than INI</p> <p>Endpunkte: efficacy</p> <p>Suchzeitraum: April 2006 - November 2012</p> <p>Studiendesign: inclusion of RCTs, non-RCTs, retrospective analysis of these trials, cohort studies or cross-sectional studies</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):48 (davon 59% RCTs); 16 RCTs included in MA</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: GRADE</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung Hier Ergebnisse der MA</p> <p><i>Characteristics of the included studies →Tab. 3</i></p>

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

	INI (n =)	CTR (n =)	Regimen	Analysis time point (w)
ART-naïve patients				
STARTMRK [16]	281	282	RAL-400 mg bd + TDF/FTC vs. EFV + TDF/FTC	48
Protocol 004 [21]	160	38	RAL-100, 200, 400 or 600 mg bd + TDF/3TC vs. EFV + TDF/3TC	48
GS-236-014 [26]	48	23	EVG/COBI single tablet qd+ TDF/FTC vs. EFV + TDF/FTC	48
GS-236-0102 [25]	348	352	EVG/COBI/FTC/TDF qd vs EFV/TDF/FTC	48
SPRING-1 [28]	155	50	DTG 10,25 or 50 mg + TDF/FTC or ABC/3TC vs. EFV + TDF/FTC or ABC/3TC	48
SINGLE [14]	414	419	DTG 50 mg + ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC	48
GS-236-0103 [31]	353	355	EVG/COBI/FTC/TDF qd vs ATV/r + TDF/FTC	48
SPARTAN [13]	63	31	RAL-400 mg bd + ATV vs. ATV/r + TDF/FTC	24
PROGRESS [32]	101	105	RAL-400 mg bd + LPV/r vs. LPV/r + TDF/FTC	24
RADAR [33]	40	40	RAL-400 mg bd + DRV/r vs. DRV/r + TDF/FTC	24
ART-experienced patients with virological failure				
BENCHMRK 1 and 2 [2]	461	237	RAL-400 mg bd + NNRTI + NRTI vs. Placebo + NNRTI + NRTI	24
Protocol 005 [36,37]	134	45	RAL-200, 400 or 600 mg bd + optimized BR vs. placebo + optimized BR	24
GS-183-105 [38]	205	73	EVG/RIT-20, 50 or 1.25 mg bd + optimized BR vs. PI/r + optimized BR	24
ART-experienced patients switching suppressive therapy				
SWITCHMRK 1 and 2 [48]	353	354	RAL-400 mg bd + BR — LPV/r vs. BR	24
SPIRAL [49]	139	134	RAL-400 mg bd + BR — PI/r vs. BR	32
EASIER ANRS 138 [50]	85	85	RAL-400 mg bd + BR — T20 vs. BR +— T20 or RAL (>24w)	24

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

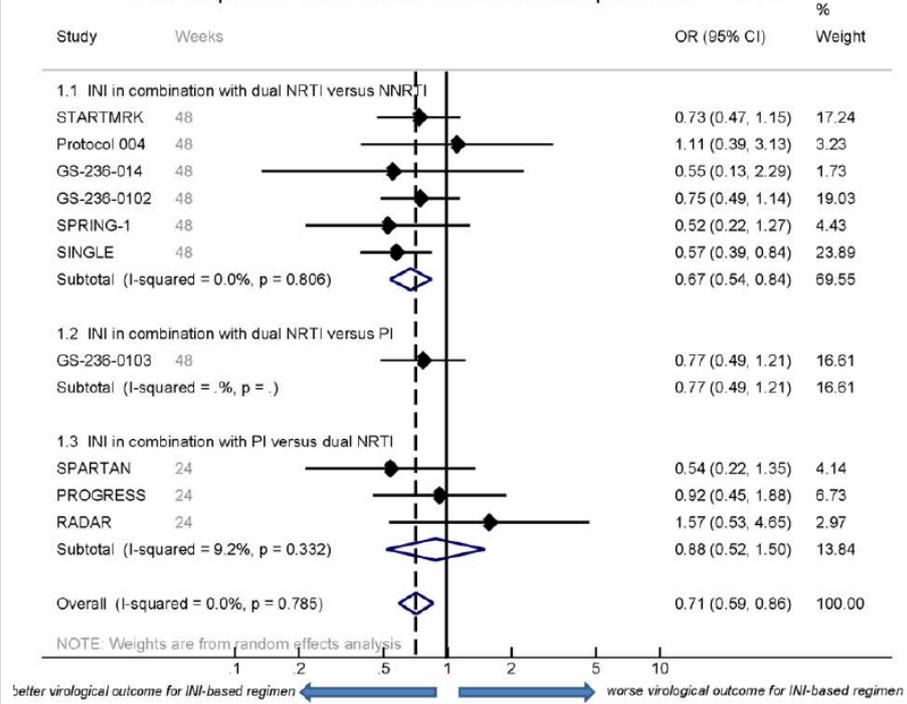
Results of MA for virological outcome (number of patients achieving HIV RNA below 50 copies/ml)

→Figure

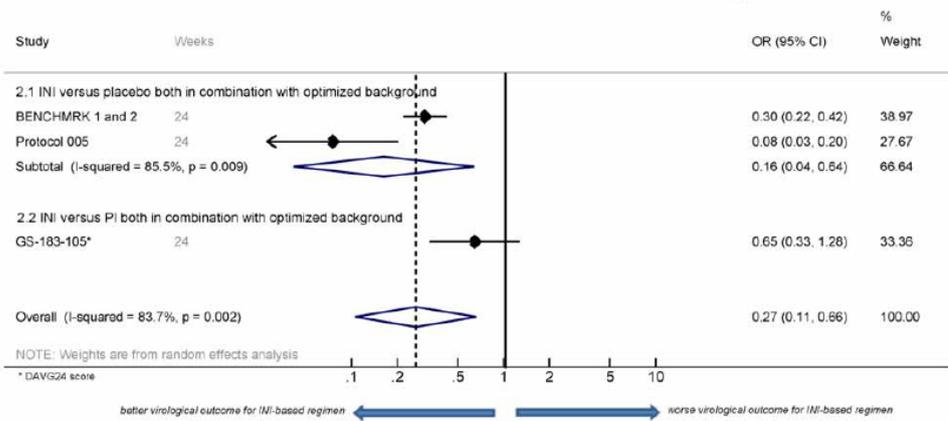
A: treatment naïve patients

B + C: treatment experienced patients

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



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



C

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

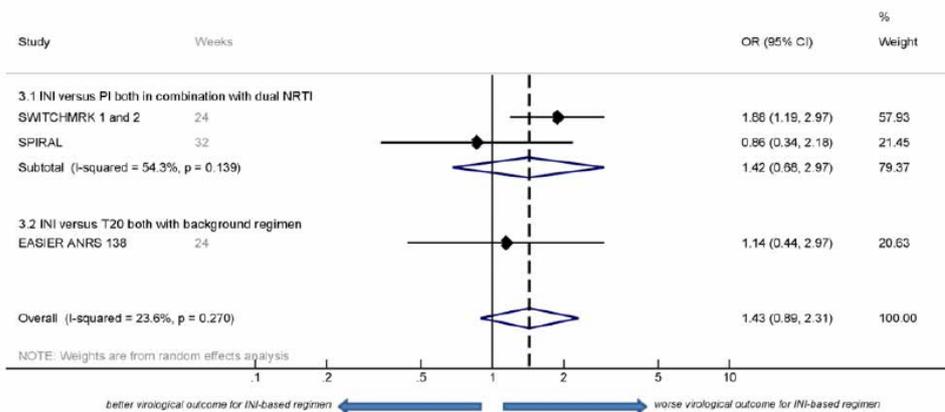


Figure 3. Forest Plot of mITT meta-analyses. Panel A: Forest plot showing the meta-analysis of mITT data extracted from studies with therapy-naïve patients. Besides an overall analysis, three sub-analyses for three different comparisons are depicted. The black line indicates OR = 1, signifying no benefit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

Summary:

Therapy-naïve patients:

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

Treatment experienced patients:

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

Cruciani M et al., 2014 [3].

Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis

1. Fragestellung

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

2. Methodik

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

Intervention: abacavir-containing ART

Komparator: non-abacavir-containing ART

Endpunkte:

- Primary: rates of patients with VL below the pre-defined cut-off (<50

copies/mL and/or 200–500 copies/mL) at 48 w and/or at 96 w.

- Secondary: AE requiring treatment interruption and/or switching

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

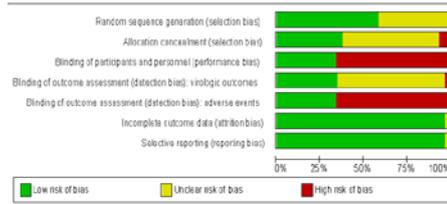
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool

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

3. Ergebnisdarstellung

- Risk of bias:



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

Outcome or subgroup	Studies	Participants	Effect estimate, RR (95% CI)	P	Heterogeneity (I^2), %
Table 2. Abacavir versus controls: summary of the pooled outcome data					
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 ($I^2 > 75\%$).

4. Fazit der Autoren

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

5. Hinweise durch FBMed

- Review differenziert nicht nach Therapielinie
- z.T. hohe Heterogenität zwischen den Studien

Sprenger HG et al., 2014 [34].

A systematic review of a single-class maintenance strategy with nucleoside/nucleotide reverse transcriptase

1. Fragestellung

To assess the antiviral efficacy of maintenance therapy with NRTI-only regimens and to evaluate the metabolic effects of this strategy

2. Methodik

Population: HIV infected patients treated successfully in induction phase with three- or four-drug standard cART (patients could be ART-naive or experienced at beginning of induction regimen)

Intervention: NRTI only regimens (mainly ABC/3TC/ZDV)

<p>inhibitors in HIV/AIDS</p>	<p>Komparator: PI or NNRTi-based cART</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary: virological failure, ○ Secondary: change in CD4+ T-cell count, lipid profile and SAE <p>Suchzeitraum: up to 03/2013 in Medline, Embase</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 11 RCT + 3 observational studies</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score, New-Ottawa Scale</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Study quality</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 4 of 11 RCT with good methodological quality based on Jaded score, none of the trials was blinded ○ 1 of 3 observational studies with good quality based on New-Ottawa Scale <p><i>NRTI-only maintenance therapy after suboptimal regimens</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ● none of the RCTs showed a significant higher rate of virological failure in the triple-NRTI arm compared to a PI arm or NNRTI arm ● in some studies there was a trend toward a higher failure rate in the NRTI-only arm, especially in patients with earlier exposure to NRTI mono- or dual therapy ● note: most studies used a high HIV-a RNA threshold (>400 copies/ml) for virological failure; majority of PI used in all studies were unboosted <p><i>Maintenance therapy after successful first line ART therapy in ART naïve subjects</i></p> <p><u>NRTI-only maintenance compared to a PI-based regime:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 3 RCT demonstrate that maintenance therapy with triple-NRTI is treatment option compared to continuation of a PI-based regimen (based on virological failure) <p><u>NRTI-only maintenance compared to an NNRTI-based regimen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Triple NRTI maintenance is non-inferior to an NNRTI-based regimen based on virological failure (3 RCTs) ● Better lipid profil with triple NRTI <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Triple-NRTI maintenance regimens appear to be non-inferior compared to standard two-class triple (or even quadruple) regimens, whether PI or NNRTi-based.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Keine Meta-Analyse durchgeführt</p>
<p>Baril J et al., 2014 [1].</p> <p>A meta-analysis of the efficacy and safety of unboosted</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and safety of switching from a ritonavir (RTV)-boosted PI to unboosted ATV compared with continuing on an RTV-boosted PI regimen in adult HIV-1-positive patients after patients showed established virological suppression through an induction phase of PI/RTV-based highly active antiretroviral therapy (HAART).</p>

<p>atazanavir compared with ritonavir-boosted protease inhibitor maintenance therapy in HIV-infected adults with established virological suppression after induction</p> <p>neu</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV-1-infected adults (treatment experienced: i.e., during an induction phase, they had received a regimen including an RTV boosted PI and had achieved and maintained virological suppression).</p> <p>Intervention unboosted ATV (400 mg per day)</p> <p>Komparator: RTV boosted ATV (300 mg ATV and 100 mg RTV per day) or another RTV-boosted PI</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • maintenance of virological suppression (defined as the proportion of patients maintaining HIV-1 RNA levels below specified thresholds [i.e. <50 and < 400 HIV-1 RNA copies/mL] during the study maintenance phase • change in CD4 cell counts • safety: mean lipid levels [i.e. total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL) and highdensity lipoprotein (HDL)], renal function parameters (e.g. creatinine) and the occurrence of hyperbilirubinaemia (i.e. grades 2–4), jaundice and scleral icterus. <p>Literaturrecherche: up to August 2012 in PubMed, EMBASE, CENTRAL, Cochrane Reviews and DARE, additionally search for proceedings from International AIDS Society, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): n=5 (1249 patients)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias</p> <p>Funding by Bristol-Myers Squibb</p>																																										
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 studies compared PI/RTV combination (lopinavir/RTV; or lopinavir/RTV, indinavir/RTV or saquinavir/RTV) vs. unboosted ATV • 3 studies compared ATV/RTV vs. unboosted ATV • NRTI backbone: lamivudine and abacavir regimen commonly used; tenofovir much less frequently used • length of maintenance: 24-48 weeks <p><i>Risk of bias</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 studies: adequate quality; 2 studies: acceptable <p>Table 2 Qualitative risk of bias assessment summary</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Trial</th> <th>Sequence generation</th> <th>Allocation concealment</th> <th>Blinding*</th> <th>Incomplete outcome data addressed</th> <th>Free of selective reporting</th> <th>Free of other bias</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ghosh <i>et al.</i> 2010 [3]</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Gatell <i>et al.</i> 2007 [20]</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> </tr> <tr> <td>Wohl <i>et al.</i> 2012 [18]</td> <td>Unclear</td> <td>Unclear</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Unclear</td> <td>Unclear</td> </tr> <tr> <td>Squires <i>et al.</i> 2010 [14]</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Unclear</td> </tr> <tr> <td>Soriano <i>et al.</i> 2008 [19]</td> <td>Unclear</td> <td>No</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Yes</td> <td>Unclear</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Yes indicates a low risk of bias. *Studies were open label; however, given objective outcome measures, it was determined that a low risk of bias was present and therefore 'Yes' is entered in the table.</p> <p><i>Efficacy results</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • virological efficacy: unboosted ATV vs PI/RTV: → n.s. <ul style="list-style-type: none"> ○ HIV RNA < 50 copies/mL: RR 1.04; 95% CI 0.99-1.10 ; I²=0% ○ HIV RNA < 400 copies/mL: RR 1.05; 95% CI 0.99-1.11;I²=0% 	Trial	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding*	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias	Ghosh <i>et al.</i> 2010 [3]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Gatell <i>et al.</i> 2007 [20]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Wohl <i>et al.</i> 2012 [18]	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	Squires <i>et al.</i> 2010 [14]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Soriano <i>et al.</i> 2008 [19]	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Unclear
Trial	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding*	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias																																					
Ghosh <i>et al.</i> 2010 [3]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes																																					
Gatell <i>et al.</i> 2007 [20]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes																																					
Wohl <i>et al.</i> 2012 [18]	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear																																					
Squires <i>et al.</i> 2010 [14]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear																																					
Soriano <i>et al.</i> 2008 [19]	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Unclear																																					

	<ul style="list-style-type: none"> change in CD4 counts: MD14.10; 95% CI -13.27-41.48; $I^2=53\%$ <p><i>Safety results</i></p> <ul style="list-style-type: none"> lipid parameters: unboosted ATV vs PI/RTV <ul style="list-style-type: none"> significant reduction in total cholesterol (MD -14.7 mg/ dL; 95% CI -20.96 to -8.49; $P < 0.00001$), triglycerides (MD -51.15 mg/dL; 95% CI -78.36 to -23.94; $P = 0.0002$) LDL cholesterol (MD = -5.56 mg/dL; 95% CI -9.71 to -1.41; $P = 0.009$) No significant differences in HDL cholesterol Sign. lower risk of grade 2-4 hyperbilirubinaemia with unboosted ATV compared with ATV/RTV (RR 0.43; 95% CI 0.21 to 0.89; $P = 0.02$; $I^2 = 0\%$) <p>4. Fazit der Autoren The meta-analysis demonstrated that switching patients with virological suppression from an RTV-boosted PI to unboosted atazanavir leads to improvements in safety (i.e. blood parameter abnormalities) without sacrificing virological efficacy.</p>
<p>Ford N et al., 2013 [6]. Comparative Efficacy of Lamivudine and Emtricitabine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials</p>	<p>1. Fragestellung To assess the comparative efficacy of lamivudine and emtricitabine as a core component of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: treatment-naïve or treatment-experienced HIV-positive adult patients</p> <p>Intervention/ Komparator: lamivudine (3TC) and emtricitabine (FTC) as part of combination antiretroviral therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Inclusion of trials where partner drugs in the regimen were identical or could be considered to be comparable. We allowed for comparisons between tenofovir and abacavir provided the study population did not begin treatment with a viral load $\geq 100,000$ copies/ml, as trials have concluded comparable efficacy for these two drugs below this threshold <p>Endpunkte: virological success and virological failure</p> <p>Suchzeitraum: up to March 31 2013/June 30 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> study quality assessed following criteria developed by the Cochrane Collaboration. overall quality of the evidence was assessed using GRADE <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 studies were done in treatment-naive patients, 7 studies in treatment-experienced patients 3 trials had the same backbone regimens; the rest compared tenofovir and abacavir.

	<p>(siehe Anhang: Tab.1 Study characteristics)</p> <p>Treatment success was not significantly different in any of the 12 trials:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In the three trials that directly compared lamivudine and emtricitabine (with identical backbone) the relative risk for achieving treatment success was non-significant for both trials (RR 1.03, 95%CI 0.96– 1.10; P = 0.3). • pooled relative risk for treatment success (from trials with identical and comparable backbone) was non-significant (RR 1.00, 95% CI 0.97– 1.02; I² =0). This result was not different in any of the pre-defined subgroups (test for heterogeneity for all subgroups: p=0.1), or if random-effects methods were used to pool the data (RR 0.99, 95%CI 0.96– 1.01). <p>Treatment failure: all but one study found no difference in the risk of treatment failure:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pooled relative risk was not statistically significant (RR 1.08, 95%CI 0.94–1.22; I² = 3.4%), • Subgroup differences were not apparent (p=0.1 for all subgroups). <p>Two of the three trials with identical backbone regimens provided data on AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In trial FTC302, no difference in the incidence of any grade 3 or 4 adverse event was reported. • In trial FTC-303/350, 4% of patients discontinued treatment due to adverse events in the FTC arm and there were no discontinuations in the 3TC arm. <p>Validity of results</p> <ul style="list-style-type: none"> • GRADE assessment rated the quality of the evidence overall to be moderate: <ul style="list-style-type: none"> ○ Risk of bias was judged to be low ○ no evidence of publication bias (p = 0.3 using Egger's test for funnel plot asymmetry). ○ Results of all studies were consistent for the critical outcomes of virological suppression and failure. <p>Concern was noted with respect to possible indirectness resulting from the inclusion of trials with nonidentical backbone regimens but the direction of this bias would be expected to favour emtricitabine.</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The results of this review should not be understood as definitive evidence of equivalence. Nevertheless, the overall findings provide supportive evidence for the recommendations of current international and national treatment guidelines to treat emtricitabine and lamivudine as interchangeable and reassurance to countries that, for reasons of affordability or availability have opted for lamivudine as part of first line antiretroviral therapy.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Keine Differenzierung nach Vorbehandlung</p>
Adverse Events	
Ford N et al. 2015	1. Fragestellung

<p>[7]. Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials</p>	<p>To evaluate the safety of EFV compared with other antiretroviral agents in first-line therapy and to describe the frequency of neuropsychiatric adverse events among patients exposed to EFV</p>
<p>Neu</p>	<p>2. Methodik Durchführung des SR nach einem a priori definierten Protokoll</p> <p>Population: antiretroviral-naive HIV-positive adults and children.</p> <p>Intervention: EFV irrespective of dose</p> <p>Komparator: non-EFV–based regimens as part of an identical backbone combination therapy</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary: drug discontinuation due to adverse event <ul style="list-style-type: none"> ○ Secondary: <ul style="list-style-type: none"> ○ severe (grade, 3–4) clinical adverse events, ○ severe laboratory adverse events, and ○ toxicity-related mortality. ○ proportion of patients experiencing neuropsychiatric adverse events <p>Suche: from inception to October 2014 in MEDLINE, EMBASE, LILACS, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 42 trials</p> <p>Qualitätsbewertung: Cochrane Risk of Bias Tool auf Einzelstudienebene; GRADE für studienübergreifende Bewertung der Quality of Evidence</p> <p>3. Ergebnisdarstellung <i>Study quality</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 81% of studies failed to report on approach to allocation concealment; only 33% of the studies blinded participants and patients; Loss to follow-up was less than 10% for 74% of the studies and in most instances was nondifferential (79%); and for the majority of trials (86%), there was no evidence of selection bias or outcome reporting (86%). • some statistical evidence of publication bias (0.06 using Egger test for funnel plot asymmetry). <p><i>Results</i></p> <p><u>Discontinuations due to AE (moderate quality of evidence)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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).

	<ul style="list-style-type: none"> ○ dolutegravir (2 studies: RR: 4.3, 95% CI: 2.2 to 8.3, I²=0%; absolute risks not significantly different) and ○ raltegravir (3 studies: RR: 2.7, 95% CI: 1.1 to 6.9, I²=0%; absolute risks not significantly different) <p><u>Severe clinical AE</u></p> <p>No sign. differences for any drug comparison</p> <p><u>Severe laboratory AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lower risk comparing EFV with atazanavir/r (RD: -77.1, 95% CI: -91.9 to -62.4; relative differences were not significant) • higher risk comparing EFV with dolutegravir (2.8, 95% CI: 0.2 to 5.3, relative differences were not significant) • other differences were observed. <p><u>Severe neuropsychiatric AE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Higher risk for EFV compared with <ul style="list-style-type: none"> ○ atazanavir/ r (RR: 2.4, 95% CI: 1.5 to 3.8; RD: 3.7, 95% CI: 1.8 to 5.5), ○ dolutegravir (RR: 16.7, 95% CI: 2.0 to 137.8; RD: 3.0, 95% CI: 1.4 to 4.6), ○ maraviroc (RR: 5.3, 95% CI: 1.6 to 18.1; RD: 3.6, 95% CI: 1.3 to 5.9), • absolute differences were higher for EFV compared with abacavir (RD: 6.0, 95% CI: 2.4 to 9.6). • No other differences were observed
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren EFV use is associated with a higher risk of treatment discontinuation compared with a number of other antiretroviral drugs, with a greater (and expected) frequency of CNS events. Although most CNS events were mild, and suicide ideation is rare, even mild adverse events are a concern from a public health perspective because they may lead to decreased adherence to treatment. Future decisions about keeping or replacing EFV in first-line therapy, particularly in low- and middle-income settings, should take into account other factors, such as the good virological efficacy, low cost, availability as once-daily combination, compatibility with tuberculosis drugs, and wide experience of using this antiretroviral drug.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed für die sekundäre Endpunkten liegen keine Informationen bzgl. zugrundeliegender Studienanzahl und GRADE-Bewertung vor</p>
<p>Cruciani M et al., 2011 [5].</p> <p>Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data</p>	<p>1. Fragestellung To combine all the evidence from RCTs by means of meta-analysis to estimate the effect of combined antiretroviral therapy (cART) containing abacavir on myocardial infarction and overall major cardiovascular events (CVEs).</p> <p>2. Methodik Population: HIV infected patients (treatment naïve or experienced) Intervention: abacavir (ABC), including double (ABC + lamivudine) and triple (ABC + lamivudine+zidovudine) fixed-dose coformulation as well as both once and twice-daily dosing</p>

Komparator: other cART regimens

Endpunkte: assessed after at least 24 weeks of treatment

- Primary
 - myocardial infarction (MI)
 - overall major cardiovascular endpoint
 - death (all cause),
 - AE (overall),
 - AE requiring discontinuation of therapy.
- Secondary: rates of patients with viral load below the predefined cutoff

Suchzeitraum: from inception-December 2010 in CENTRAL, EMBASE, MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Meta Register of Controlled Trials

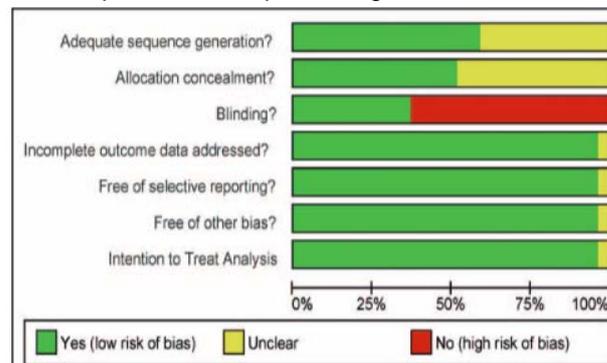
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 RCTs

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool

Heterogeneity: explored clinical heterogeneity (e.g. study setting, characteristics of participants) and assessed statistical heterogeneity using Tau^2 , Cochran's Q and estimated this using the I^2 statistic

3. Ergebnisdarstellung

- 28 RCT (published and unpublished data), follow up mean 63 weeks (min 28w, max 104w)
- Risk of Bias judgements about each methodological quality item presented as percentage across all included studies:



Results:

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis of RCTs does not support the hypothesis that ABC

	containing cART regimens carry a greater risk of MI or major cardiovascular events relative to comparator cART.
--	---

Leitlinien

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

Summary recommendation

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

Which nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone?

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

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

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

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

Rationale

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

Which third agent?

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

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

Rationale for efavirenz as an alternative

- dolutegravir demonstrated superiority to efavirenz in SINGLE, as has rilpivirine in subgroup analyses, and raltegravir with longer-term follow-up of STARTMRK; difference between efavirenz and comparators is driven by a higher rate of discontinuation for AE on efavirenz-based regimens, mainly due to its potential for significant central nervous system toxicity.
- a meta-analysis of ACTG studies demonstrated a higher risk of suicidality in those randomised to efavirenz-containing regimens (Mollan et al. Ann Intern Med 2014; 161: 1–10.)
- Individuals with significant past or current mental health issues may be excluded from clinical

trial populations so the ACTG analysis could potentially underestimate the impact of efavirenz in higher-risk patients

- observational cohort study did not demonstrate an association between efavirenz use and suicidality (retrospective analysis: Smith et al. J Int AIDS Soc 2014; 17:19512.)
- although not considered an important outcome for the purpose of these guidelines, efavirenz is associated with an adverse impact on lipids compared to newer agents.
- Since there are several effective and well-tolerated alternative third agent options available: efavirenz downgraded from preferred to alternative option for initial therapy.
- majority of individuals who start efavirenz-based therapy tolerate it reasonably well, so it remains a reasonable alternative. For patients stable on efavirenz-based ART, we recommend a review of tolerability, including sleep and mood, at all visits.

Novel antiretroviral therapy strategies

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

Rationale

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

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

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

Rationale

- similar virological efficacy of combination of NNRTI with a PI/r compared with triple-combination regimens in 1 study
 - no significant differences in time to either virological or regimen failure with a combination of lopinavir/r and efavirenz compared with either two NRTIs and efavirenz or two NRTIs and lopinavir/r although the NRTI-sparing arm underperformed in individuals with high baseline viral load (greater than 100,000 copies/mL).
 - increased rate of drug resistance in the NRTI-sparing arm, with the emergence of more NNRTI-associated resistance mutations than the comparator arms.
 - increased rate of grade 3/4 toxicities, predominantly low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride elevations.
- 2RCTs evaluated a dual-therapy regimen containing 1NRTI with a PI/r compared to standard therapy of a PI/r and 2 NNRTIs.
 - The GARDEL study: non-inferiority of the dual regimen of lopinavir/r plus lamivudine compared to lopinavir/r, lamivudine or emtricitabine plus a third NRTI in virological efficacy at 48 weeks irrespective of baseline viral load; *post hoc* analysis: no difference in virological efficacy with respect to the choice of dual NRTI backbone and pre-treatment CD4 cell count (<200 cells/μL)
 - A study comparing tenofovir and lopinavir/r to 2 NRTIs and lopinavir/r failed to demonstrate non-inferiority of the dual-therapy compared with a standard triple-therapy combination; numbers were small and response rates numerically similar at 51% and 53%, respectively
- efficacy of dual therapy with CCR5-receptor antagonist maraviroc in combination with a PI/r assessed in a number of studies but only one was powered to demonstrate non-inferiority:
 - This study comparing maraviroc/darunavir/ritonavir to TDF /FTC/darunavir/r showed lower virological efficacy of the dual therapy arm at 48 weeks.
- efficacy of the raltegravir plus a PI/r has been compared with standard triple therapy in several studies:
 - Demonstration of non-inferiority of raltegravir compared to TDF /FTC when combined with darunavir/r at 96 weeks.
 - dual-therapy was associated with higher rates of virological failure and with treatment-emergent integrase resistance (5/28 patients) in those with baseline CD4 cell count <200 cells/μL or viral load >100,000 copies/mL.
 - a single-arm study investigating raltegravir in combination with darunavir/r, showed increased risk of virological failure with emergent integrase resistance with baseline viral load >100,000 copies/mL compared with those with a baseline viral load <100,000 copies/mL
 - PROGRESS study demonstrated similar virological efficacy of raltegravir plus lopinavir/r compared to TDF /FTC and lopinavir/r (small study)
- use of raltegravir with unboosted atazanavir associated with development of integrase resistance in 4/6 of those who met the criteria for resistance testing

Table 5.1. Summary recommendations for choice of ART

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

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

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

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

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

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

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

2. Treatment- experienced patients

Managing virological failure

Individuals with no or limited drug resistance

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

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

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

Rationale

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

as tipranavir/r and lopinavir/r may be considered.

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

Rationale

First-line treatment failure with no resistance

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

First-line treatment failure with NNRTI resistance

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

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

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

First-line treatment failure with integrase inhibitor-based resistance

- In studies of naïve subjects developing virological failure on raltegravir or elvitegravir regimens, up to one- half have been found to harbour viruses with primary integrase mutations and 25% NRTI mutations at 48 weeks: approximately half have wild-type virus
- no resistance has been seen in studies in treatment-naïve individuals with dolutegravir/2NRTI-based regimens
- data supporting a switch to PI/r, NNRTI or maraviroc but sequencing to a new regimen that includes a PI/r is unlikely to lead to further emergent resistance and is recommended.
- Similarly, although data from the VIKING---3 study in individuals with pre-existing integrase mutations after failure on raltegravir or elvitegravir in the context of three-class resistance and

- with optimisation of the background regimen has shown over half achieve a VL <50 copies/mL
- no data to support sequencing to dolutegravir after first-line failure.
- Switching to an NNRTI or maraviroc with two active NRTIs is an option but is also not recommended in a person with historical or existing reverse transcriptase mutations or previous NRTI virological failure.
- Individuals experiencing virological failure on raltegravir or elvitegravir should switch to a new regimen as soon as possible to reduce the risk of accumulating resistance mutations that may affect susceptibility to dolutegravir where success of response has been linked to the profile and number of resistance mutations.

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

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

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

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

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

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

Rationale

- drugs currently used in triple-class failure: boosted PIs (predominantly twice-daily darunavir/r; but also on occasions tipranavir/r), INIs raltegravir and dolutegravir, CCR5 chemokine receptor antagonist maraviroc, NNRTI etravirine, fusion inhibitor enfuvirtide.
- available data for darunavir/r, tipranavir/r, raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, etravirine and enfuvirtide show that they are most effective when used with other active drugs to which the virus is susceptible based on resistance testing and antiviral experience
- When used as the only effective agent, the likelihood of achieving virological suppression is significantly reduced and the development of emergent resistance to the drug greater, and a future opportunity for constructing an effective regimen is often lost.
- In a meta-analysis of 10 trials (excluding dolutegravir) of subjects with triple-class virological failure and virological resistance where the study drug was added to optimised background therapy and compared with placebo, associations were demonstrated with increased virological suppression (pooled OR 2.97) and larger CD4 cell count increases for the active agent
- In a further non-inferiority study, elvitegravir was found to be non-inferior to raltegravir when accompanied by a boosted PI and a third agent
- A non--inferiority trial comparing dolutegravir with raltegravir as the comparator examined those with triple- class experience but who were naive to integrase inhibitors and had at least two-class resistance and at least one fully active drug as optimised background therapy: once-daily dolutegravir was superior to raltegravir at 48 weeks in achieving a VL <50 copies/mL; no benefit in individuals who had not received darunavir/r or had no primary darunavir mutations.
- In two studies examining individuals previously naive to ART for whom an NNRTI/2NRTI regimen subsequently failed, a boosted PI/r regimen with at least two new or recycled NRTIs was no less efficacious than an NRTI-sparing regimen combining raltegravir with a boosted-PI. Even in the presence of limited or no predicted activity on the basis of genotypic assay, NRTIs retained substantial virological activity equivalent to that of raltegravir without evidence of increased toxicity and therefore may allow the introduction of drugs known to be active to be deferred. NRTI inclusion was demonstrated to achieve improved virological control over PI/r monotherapy out to 96 weeks; Once virological suppression has been achieved, the advantage of retaining NRTIs where partial or complete resistance is demonstrated is uncertain.

	<ul style="list-style-type: none"> • A small open RCT of 90 virologically suppressed individuals on safety of withdrawing NRTIs compared to a control arm of maintaining them in the context of partial NRTI activity and the presence of at least two fully active remaining drugs in the regimen: No significant difference in virological failure between the arms at 48 weeks • A study examined individuals who had triple-class failure and/or resistance when randomisation to the new regimen was based on treatment history, tropism testing and resistance profiles including a choice of NRTIs. Following randomisation, the subjects then received the chosen regimen with or without the NRTIs. The results demonstrated omitting NRTIs was non-inferior to their inclusion. Of note, subjects in this study received an average of three active drugs and therefore the lack of NRTI benefit is not altogether surprising. • Studies using lamivudine monotherapy for individuals developing therapy failure have shown that those harbouring M184V who continue on lamivudine maintain lower VLs, have smaller declines in CD4 cell counts, and rarely develop new reverse transcriptase mutations • presence of M184V mutation enhances in vitro susceptibility to tenofovir and this translates into a significant HIV RNA response in clinical trials of tenofovir intensification • Insufficient data to guide recommendations as to whether there are clinical benefits of trying to maintain M184V by continuing lamivudine/emtricitabine when switching to new combination ART; expert opinion: any decision should be individualised. • For those drugs with a novel mode of action (integrase and fusion inhibitors, and CCR5 antagonists), the absence of previous exposure indicates susceptibility, although maraviroc is only active against CCR5-tropic virus. For darunavir, tipranavir and etravirine, the number and type of mutations inform the degree to which these drugs are active • potential for drug-drug interactions important
<p>WHO, 2013 [35,36].</p> <p>Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection</p>	<p>These consolidated guidelines provide guidance on the diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the care of people living with HIV and the use of antiretroviral (ARV) drugs for treating and preventing HIV infection.</p> <hr/> <p>Methodik: Update der Leitlinienversion von 2010</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syst. Literaturrecherche, • Konsensusprozess <p>Suchzeitraum: bis 2012</p> <p>LoE & GoR: Bewertung der Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach GRADE</p> <p>Weitere Dokumente zur Methodik und Bewertung der Evidenz finden sich auf der WHO Internetseite.</p> <hr/> <p>Empfehlungen</p> <p>1. Treatment-naive patients</p> <p>1a. Adults</p> <p><u>Preferred first-line regimens:</u> TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART (strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> <p>If TDF + 3TC (or FTC) + EFV is contraindicated or not available, one of the following options is recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AZT + 3TC + EFV • AZT + 3TC + NVP • TDF + 3TC (or FTC) + NVP <p>(strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Countries should discontinue d4T use in first-line regimens because of its well-recognized metabolic toxicities (strong recommendation, moderate-quality evidence). • Special circumstances may include situations where preferred or alternative

regimens may not be available or suitable because of significant toxicities, anticipated drug-drug interactions, drug procurement and supply management issues, or for other reasons: Regimens containing ABC, d4Tb and boosted PIs

Rationale:

3TC vs FTC

- available evidence supports clinical equivalence of 3TC and FTC in terms of efficacy and safety.
- evidence with regards to drug resistance is inconclusive, with differences appearing to be small, and their clinical importance unclear.
- 3TC is available in more fixed-dose combination formulations than FTC.
- References:
 - Sanne et al. Two randomized, controlled, equivalence trials of emtricitabine (FTC) to lamivudine (3TC). XIV International AIDS Conference, Barcelona, 7–12 July 2002. Abstract 4432
 - Benson et al. A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV. *AIDS*. 2004;18:2269–76.
 - Mulenga A et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine and tenofovir disoproxil both in combination with efavirenz in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected Zambians. 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Kuala Lumpur, Malaysia, 2013.
 - Ford N, Shubber Z, Hill A et al. Comparative efficacy of lamivudine and emtricitabine: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *PLoS ONE*. 2013;8:e79981

EFV vs NVP

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

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

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

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

combination.

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

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

Rationale

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

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

Ref:

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

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

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

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

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

2. Treatment- experienced patients

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2a. Second-line ART: recommendations for adults

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

Rationale

PI options for second-line ART

- no evidence to support changing the recommendation in the 2010 guidelines (6 clinical trials):
low- to very-low-quality evidence (downgraded in the GRADE evaluation primarily for indirectness and imprecision) for using ATV/r or DRV/r (once-daily) over LPV/r (twice-daily) or vice versa as preferred boosted PI options:
 - ATV/r was considered to be comparable to LPV/r in 1 trial among ART-experienced individuals
 - In 1 trial among ART-naive individuals, ATV/r showed better virological response and better retention in care when compared with LPV/r
 - In 2 studies, people receiving DRV/r-containing regimens also showed better virological response and retention in care than people receiving LPV/r, both in treatment-naive and experienced people

References:

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

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

NRTI backbone

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

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

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

Rationale

- After reviewing data for adults and children main recommendations established in the 2010 guidelines were maintained.

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

References

- Palumbo P et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *New England Journal of Medicine*, 2010, 363:1510–1520.
- Violari A et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *New England Journal of Medicine*, 2012, 366:2380–2389.
- Violari A. CHER Trial: virological responses achieved in infants with early ART. Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, United Kingdom, 11–15 November 2012.
- PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infectious Diseases*, 2011, 11:273–283.
- Pillay D et al. Implications of HIV drug resistance on first and second line therapies in resource-limited settings: recommendations from the Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network. *Antiviral Therapy*, in press.
- Taylor BS et al. Rapid development of antiretroviral drug resistance mutations in HIV-infected children less than two years of age initiating protease inhibitor-based therapy in South Africa. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2011, 27:945–956.
- Zanoni B et al. Predictors of poor CD4 and weight recovery in HIV-infected children initiating ART in South Africa. *PLOS ONE*, 2012, 7:e33611.
- Orrell C et al. Resistance in pediatric patients experiencing virologic failure with first- and second-line antiretroviral therapy. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, in press [Epub ahead of print].
- van Zyl GU et al. Protease inhibitor resistance in South African children with virologic failure. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2009, 28:1125–1127.
- King JR et al. Antiretroviral pharmacokinetics in the paediatric population: a review. *Clinical Pharmacokinetics*, 2002, 41:1115–1133.
- Gotte M et al. The M184V mutation in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 impairs rescue of chain-terminated DNA synthesis. *Journal of Virology*, 2000, 74:3579–3585.

3. Third-line ART - New recommendations

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

Rationale

	<ul style="list-style-type: none"> • Data from RCTs available for DRV/r, etravirine (ETV) and raltegravir (RAL), most studies conducted in well-resourced or middle- to high-income countries: these data support efficacy of these agents in highly ART-experienced patients. • pooled subgroup analysis show superiority of DRV/r plus an optimized background regimen (OBR) chosen by genotyping and phenotyping compared to control group (boosted PI + OBR where the investigator selected the boosted PI) among highly treatment-experienced individuals • DRV/r non-inferior to LPV/r among treatment-experienced people after 96 weeks • Among individuals with limited treatment options, RAL + OBR provided better virological suppression than the OBR alone for at least 96 w. • ETV + OBR provided better virological suppression and improved immunological response than the optimized background regimen alone after 96 weeks • in people with multidrug resistant HIV who have few remaining treatment options, the combination of RAL, ETV and DRV/r was well tolerated and was associated with a rate of virological suppression similar to that expected among treatment-naive people • Evidence from post-marketing reports indicates higher rates of hypersensitivity to ETV than previously reported <p>References</p> <p>Arasteh K et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 patients in the POWER 1, 2 and 3 trials at week 96. <i>Antiviral Therapy</i>, 2009, 14:859–864.</p> <p>Banhegyi D et al. Week 96 efficacy, virology and safety of darunavir/r versus lopinavir/r in treatment-experienced patients in TITAN. <i>Current HIV Research</i>, 2012, 10:171–181.</p> <p>Gatell JM et al. Long-term efficacy and safety of the HIV integrase inhibitor raltegravir in patients with limited treatment options in a Phase II study. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i>, 2010, 53:456–463.</p> <p>Steigbigel RT et al. Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatmentexperienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. <i>Clinical Infectious Diseases</i>, 2010, 50:605–612.</p> <p>Katlama C et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. <i>Antiviral Therapy</i>, 2010, 15:1045–1052.</p> <p>Imaz A et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. <i>Journal of Antimicrobial Chemotherapy</i>, 2011,66:358–362.</p> <p>Fagard C et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. <i>Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes</i>, 2012, 59:489– 493.</p> <p>Etravirine full prescribing information. Titusville, NJ, Janssen Products, 2008 (www.intelence.com/shared/product/intelence/prescribing-information.pdf, accessed 15 May 2013).</p>						
<p>Günthard HF et al., 2014 [15].</p> <p>2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel Antiretroviral treatment of adult HIV infection</p>	<p>OBJECTIVE</p> <p>To provide updated treatment recommendations for adults with HIV, emphasizing when to start treatment; what treatment to start; the use of laboratory monitoring tools; and managing treatment failure, switches, and simplification.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • internationale Expertengruppe, • syst. Literaturrecherche, • Konsensusprozesse <p>Suchzeitraum: 2012-2014 (Update des SR von Thompson MA, et al. 2012)</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie: Finanzierung durch die „IAS–USA - a not-for-profit, mission-based, nonmembership, educational organization“, Col erfasst und bewertet, Empfehlungen hervorgehoben aber nicht mit Literatur verknüpft</p> <p>Strength of recommendation:</p> <table border="1" data-bbox="406 1915 1200 2004"> <tr> <td>A</td> <td>Strong support for the recommendation</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Moderate support for the recommendation</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>limited support for the recommendation</td> </tr> </table>	A	Strong support for the recommendation	B	Moderate support for the recommendation	C	limited support for the 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 or more RCT published in the peer-reviewed literature
Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings
IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature
IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings
III	Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence

Empfehlungen

Recommended initial ART-Regimens^a

Type of Regimen	Antiretroviral Drug Combination	Rating	Comments
Integrase strand transfer inhibitor plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Dolutegravir ^b plus tenofovir/emtricitabine	Ala	Dolutegravir is dosed once daily. Associated with modest increases in creatinine level due to inhibition of creatinine secretion
	Dolutegravir ^b plus abacavir ^c / lamivudine	Ala	No evidence that abacavir/lamivudine performs less well at HIV-1 RNA levels >100 000 copies/mL when given with dolutegravir. A fixed-dose combination is in late-stage development.
	Elvitegravir ^b / cobicistat/ tenofovir/ emtricitabine	Ala	Once-daily fixed-dose combination. Cobicistat is associated with modest increases in creatinine level due to inhibition of creatinine secretion; has similar drug interactions to ritonavir.
	Raltegravir ^b plus tenofovir/ emtricitabine	Ala	Raltegravir is taken twice daily.
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Efavirenz ^d /tenofovir/ emtricitabine	Ala	Efavirenz central nervous symptoms may persist beyond 2-4 weeks but is no longer contraindicated for use in pregnant women.
	Efavirenz ^d plus abacavir ^c /lamivudine ^e	Ala	Efavirenz central nervous symptoms may persist beyond 2-4 weeks but is no longer contraindicated for use in pregnant women.
	Rilpivirine ^f / tenofovir/ emtricitabine	Ala	Once-daily fixed-dose combination. Rilpivirine-based therapy is not recommended in patients with baseline HIV-1RNA levels >100 000 copies/mL.
Ritonavir-boosted protease inhibitor plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors	Atazanavir ^{g,h} plus tenofovir/ emtricitabine	Ala	Atazanavir is associated with nephrolithiasis, cholelithiasis, and chronic kidney injury.
	Atazanavir ^{g,h} plus abacavir ^c / lamivudine ^e	Ala	Atazanavir is associated with nephrolithiasis, cholelithiasis, and chronic kidney injury.
	Darunavir ^g plus tenofovir/ emtricitabine	Ala	During initial therapy, 800 mg of darunavir is given oncedaily with 100 mg of ritonavir given once daily.

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

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

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

^d Should be taken on an empty stomach, and preferably at bedtime.

^e The combination of abacavir and lamivudine was less efficacious with baseline HIV-1 RNA level above 100 000 copies/mL than the combination of tenofovir and emtricitabine when these agents were given with efavirenz or ritonavir-boosted atazanavir.

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

^g Should be taken with food.

^h Co-administration with H2-blockers or proton pump inhibitors should be avoided if possible and, if not, specific doses and dose separation schedules are recommended as per prescribing information.

Alternatives to Recommended Initial Regimes:

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

Recommendations for Changing the ART Regimen in Treatment-Experienced Patients

- Design of a new regimen should consider previous antiretroviral therapy exposure, previous resistance profile, drug interactions, and history of intolerance or toxic effects (AIIa).
- Depending on the resistance profile, viral tropism, and options available for patients with multidrug resistance, inclusion of a boosted protease inhibitor and agents from newer drug classes (eg, an integrase strand transfer inhibitor or maraviroc) should be considered (AIIa).

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Monotherapy with a boosted protease inhibitor is not recommended when other options are available (A1a).• Maintenance of virologic suppression is paramount when switching the regimen to improve tolerability, reduce toxicity, and improve convenience (A1a). |
|--|--|

Switching or regimen simplification in virologically suppressed individuals is generally safe if prior treatment and resistance profile are considered and full activity of the nucleoside reverse transcriptase inhibitors can be ensured for switches from a ritonavir-boosted protease inhibitor to drugs with low barriers to resistance (nucleoside reverse transcriptase inhibitors, unboosted protease inhibitors, or integrase strand transfer inhibitors) (A1a).

Ergänzende Dokumente

<p>Neubert J et al., 2012 [31].</p> <p>Leitlinie der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) e.V. zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen (2011)</p>	<p>Leitlinie der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) und der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD)</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund der limitierten Evidenz in der Patientenpopulation unter 18 Jahre als deutsche Leitlinie ergänzend dargestellt; im AWMF-Leitlinienregister als S1-Leitlinie klassifiziert; Recherche und Auswahl der Literatur unklar, Methodik der Konsensfindung nicht beschrieben • Zielpopulation hinsichtlich Altersobergrenze nicht klar definiert (Kinder [im Alter von 0-14 Jahren?] oder auch Jugendliche [bis 18J.?]; Diskrepanz zwischen Leitlinientitel und formulierter Fragestellung) <p>Fragestellung: Einsatz antiretroviraler Therapie im Kindesalter</p> <p>Methodik:</p> <p>Empfehlungen basieren auf folgenden Grundlagen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Diskussionen in der PAAD 2) Literaturrecherche in Medline nach RCTs bei Kindern im März 2011 3) Empfehlungen der US-amerikanischen Gesellschaft für Kinderärzte vom August 2010, die aktuellen europäischen Therapieempfehlungen der PENTA 2009 4) Studienergebnisse zur ART bei Erwachsenen <p>Graduierung der Evidenz und Empfehlungen:</p> <p>Tab. 1 Graduierung der Evidenz.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Graduierung</th> <th style="text-align: left;">Evidenz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>I</td> <td>≥ 1 randomisierte kontrollierte Studie</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>≥ 1 kontrollierte, aber nicht-randomisierte Studie Kohorten- oder Fallkontrollstudien bevorzugt von mehr als einer Forschungsgruppe oder von mehr als einem Zentrum Beobachtung von sehr deutlichen Effekten innerhalb unkontrollierter Studien</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Expertenmeinung, klinische Erfahrung oder deskriptive Studien</td> </tr> </tbody> </table> <hr/> <p>Tab. 2 Graduierung der Empfehlungen.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Grad</th> <th style="text-align: left;">Empfehlung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>gute Evidenz <i>für</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>mäßige Evidenz <i>für</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>wenig Evidenz <i>für</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>mäßige Evidenz <i>gegen</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>gute Evidenz <i>gegen</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie</td> </tr> </tbody> </table>	Graduierung	Evidenz	I	≥ 1 randomisierte kontrollierte Studie	II	≥ 1 kontrollierte, aber nicht-randomisierte Studie Kohorten- oder Fallkontrollstudien bevorzugt von mehr als einer Forschungsgruppe oder von mehr als einem Zentrum Beobachtung von sehr deutlichen Effekten innerhalb unkontrollierter Studien	III	Expertenmeinung, klinische Erfahrung oder deskriptive Studien	Grad	Empfehlung	A	gute Evidenz <i>für</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie	B	mäßige Evidenz <i>für</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie	C	wenig Evidenz <i>für</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie	D	mäßige Evidenz <i>gegen</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie	E	gute Evidenz <i>gegen</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie
Graduierung	Evidenz																				
I	≥ 1 randomisierte kontrollierte Studie																				
II	≥ 1 kontrollierte, aber nicht-randomisierte Studie Kohorten- oder Fallkontrollstudien bevorzugt von mehr als einer Forschungsgruppe oder von mehr als einem Zentrum Beobachtung von sehr deutlichen Effekten innerhalb unkontrollierter Studien																				
III	Expertenmeinung, klinische Erfahrung oder deskriptive Studien																				
Grad	Empfehlung																				
A	gute Evidenz <i>für</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie																				
B	mäßige Evidenz <i>für</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie																				
C	wenig Evidenz <i>für</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie																				
D	mäßige Evidenz <i>gegen</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie																				
E	gute Evidenz <i>gegen</i> die Durchführung der Maßnahme/Therapie																				

Empfehlungen

Tabelle 4: Empfehlungen zur Initialtherapie

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

Tabelle 5: Therapieempfehlungen in Abhängigkeit vom Alter

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

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

Hintergrund: Vergleich NNRTI vs PI

Vergleichsstudie im Kindesalter „PENPACT1“:

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

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

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

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

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

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

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

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.04.2016

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

Literatur:

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

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. Vom 05. Dezember 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet). Vom 19. Juni 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2006/2014-06-19_AM-RL-XII_Rilpivirin-Kombi_2014-01-01-D-089_BAnz.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil. Vom 05. Juli 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 25.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin. Vom 05. Juli 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 26.04.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf.
15. **Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al.** Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA 2014;312(4):410-425.
16. **Hemkens LG, Ewald H, Santini-Oliveira M, Buhler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, et al.** Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naive HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis. HIV Clin Trials 2015;16(5):178-189.
17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A12-02 (Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir); Auftrag: A12-10 [online]. Köln (GER): IQWiG; 22.06.2012. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 136). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-10_Addendum_zum_Auftrag_A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir.pdf.
18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dolutegravir - Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV; Dossierbewertung; Auftrag: A-14-08 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.05.2014. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 221). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-08_Dolutegravir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin - Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV; Dossierbewertung; Auftrag: A14-34 [online]. Köln (GER): IQWiG; 18.12.2014. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 265). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-34_Dolutegravir-Abacavir-Lamivudin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

20. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Elvitegravir-Fixkombination - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A13-25 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.09.2013. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 191). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-25_Elvitegravir-Fixkombination_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
21. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A15-61 [online]. Köln (GER): IQWiG; 30.03.2016. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 380). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-61_Elvitegravir-CobicistatEmtricitabin-Tenofovirafenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
22. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Rilpivirin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A12-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.04.2012. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 127). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A15-55 [online]. Köln (GER): IQWiG; 30.03.2016. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 377). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-55_Rilpivirin-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A12-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 12.04.2012. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 125). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV; Dossierbewertung; Auftrag: A14-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 28.03.2014. [Zugriff: 27.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 216). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-03_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
26. **Kawalec P, Kryst J, Mikrut A, Pilc A.** Nevirapine-based regimens in HIV-infected antiretroviral-naive patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2013;8(10):e76587.
27. **Kryst J, Kawalec P, Pilc A.** Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One 2015;10(5):e0124279.
28. **Li SL, Xu P, Zhang L, Sun GX, Lu ZJ.** Effectiveness and safety of rilpivirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in treatment-naive adults infected with HIV-1: a meta-analysis. HIV Clin Trials 2014;15(6):261-268.
29. **Magula N, Dediccoat M.** Low dose versus high dose stavudine for treating people with HIV infection. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2015; (1):Cd007497. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007497.pub2/abstract>.

30. **Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L.** Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(1):e52562.
31. **Neubert J, Niehues T, Baumann U, Buchholz B, Notheis G, Wintergerst U, et al.** Leitlinie der Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) e.V. zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen (2011). *Klin Padiatr* 2012;224(2):98-110.
32. **Pillay P, Ford N, Shubber Z, Ferrand RA.** Outcomes for efavirenz versus nevirapine-containing regimens for treatment of HIV-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(7):e68995.
33. **Shey MS, Kongnyuy EJ, Alobwede SM, Wiysonge CS.** Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2013; (3):Cd005481. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005481.pub3/abstract>.
34. **Sprenger HG, Bierman WF, van der Werf TS, Gisolf EH, Richter C.** A systematic review of a single-class maintenance strategy with nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in HIV/AIDS. *Antivir Ther* 2014;19(7):625-636.
35. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach; June 2013 [online]. Genf (SUI): WHO; 2013. [Zugriff: 26.04.2016]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf?ua=1.
36. **World Health Organization (WHO).** March 2014 Supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach [online]. Genf (SUI): WHO; 2014. [Zugriff: 26.04.2016]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1.

Anhang

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

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

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