



Zusammenfassende Dokumentation

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

Rilpivirin

Vom 21. Oktober 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss	17
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	22
B.	Bewertungsverfahren	26
1.	Bewertungsgrundlagen	26
2.	Bewertungsentscheidung.....	26
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	26
2.2	Nutzenbewertung	26
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	28
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	36
5.1	Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH.....	36
5.2	Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH.....	73

5.3	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	83
5.4	Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) e.V.	87
5.5	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	96
D.	Anlagen.....	100
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	100
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	112

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Rilpivirin ist der 1. Mai 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. April 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. August 2021 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.

Im Rahmen eines Therapiekonzeptes wird Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen gemäß den Angaben im Anwendungsgebiet angewendet. Das Therapiekonzept

beinhaltet eine orale Einleitungsphase (Lead-in) von mind. 28 Tagen, in der Rilpivirin oral (Edurant) zusammen mit Cabotegravir oral (Vocabria) eingenommen werden soll, um die Verträglichkeit von Rilpivirin und Cabotegravir vor Anwendung der langwirksamen Rilpivirin-Injektion plus langwirksamer Cabotegravir-Injektion zu beurteilen. Daran schließt sich die Erhaltungsphase mit der intramuskulären Rilpivirin-Injektion (Rekambys) in Kombination mit der intramuskulären Cabotegravir-Injektion (Vocabria) an. Die orale Therapie (Cabotegravir oral + Rilpivirin oral) wird zudem für Erwachsene angewendet, um bis zu 2 aufeinander folgende monatliche Injektionstermine/ einen der zweimonatlichen Injektionstermine zu ersetzen. Die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin + Cabotegravir bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus der oralen Einleitungsphase, der intramuskulären Erhaltungsphase und der oralen Überbrückungstherapie.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Rilpivirin nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rilpivirin (Rekambys) gemäß Fachinformation

Rekambys wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virus-resistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.10.2021):

Rekambys wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Vor dem Beginn mit Rekambys sollen etwa 1 Monat lang (mindestens 28 Tage) Rilpivirin-Tabletten zusammen mit Cabotegravir-Tabletten eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Rilpivirin und Cabotegravir zu beurteilen.

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine tägliche orale Therapie (eine Rilpivirin-Tablette und eine Cabotegravir-Tablette) bis zu 2 aufeinander folgende monatliche Injektionstermine/ einen der zweimonatlichen Injektionstermine ersetzen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus der oralen Einleitungsphase, der intramuskulären Erhaltungsphase und der oralen Überbrückungstherapie.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und ggf. von Nebenwirkungen

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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

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

zu 1. Für die Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen sind neben Rilpivirin grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen:

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

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

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Doravirin

Integrase-Inhibitoren (INI): Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir, Bictegravir, Cabotegravir

Andere antivirale Mittel: Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor), Ibalizumab und Fostemsavir (Post-Attachment-Inhibitoren)

Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V:

Fostemsavir vom 16.09.2021

Dolutegravir (nAWG) vom 15.07.2021

Ibalizumab vom 18. Februar 2021

Cobicistat vom 01. Oktober 2020

Dolutegravir/Lamivudin vom 6. Februar 2020

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil vom 4. Juli 2019

Doravirin vom 4. Juli 2019

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 20.12.2018

Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018

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

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

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

Dolutegravir (nAWG) vom 21. September 2017

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid vom 5. Januar 2017

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 3. November 2016

Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016

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

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015

Cobicistat vom 18. September 2014

Dolutegravir vom 7. August 2014

² In Deutschland derzeit nicht in Verkehr

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

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

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012

Rilpivirin vom 5. Juli 2012

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene Erwachsene mit HIV-1 ergab die Evidenzrecherche, dass nach einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Nebenwirkungen) eine patientenindividuelle, mit dem Patienten/ der Patientin abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Eine definierte Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen als zweckmäßig anzusehen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rilpivirin wie folgt bewertet:

Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Bei dem Therapiekonzept der Kombinationstherapie aus Rilpivirin und Cabotegravir werden in der Einleitungsphase die Wirkstoffe Rilpivirin und Cabotegravir zunächst für 4 Wochen oral verabreicht. Danach erfolgt in der Erhaltungsphase die Umstellung auf die intramuskuläre Applikationsform der beiden Wirkstoffe nach einem von 2 zugelassenen Behandlungsschemata entweder alle 2 Monate (Q2M) oder 1-mal monatlich (Q1M). Die orale Therapie (Rilpivirin oral + Cabotegravir oral) wird zudem für Erwachsene angewendet, um bis zu 2 aufeinander folgende monatliche Injektionstermine/ einen der zweimonatlichen Injektionstermine zu ersetzen. Die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin + Cabotegravir bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus oraler Einleitungsphase, intramuskulärer Applikation und der oralen Überbrückungstherapie.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir für die Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein adjustierter indirekter Vergleich für das Q2M-Behandlungsschema gegenüber einer individuellen ART über den Brückenkomparator Rilpivirin + Cabotegravir Q1M vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer zieht für seinen indirekten Vergleich die beiden Studien ATLAS-2M und FLAIR mit Datenschnitt zu Woche 96 heran.

Bei der Studie ATLAS-2M handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die das Therapiekonzept von Rilpivirin und Cabotegravir Q2M im Vergleich zu Q1M untersucht. In die Studie wurden therapieerfahrene erwachsene Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten ununterbrochen eine Therapie aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTI, Protease-Inhibitoren (PIs) oder INI erhielten und stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren. Weiterhin konnten Patientinnen und Patienten aus der Studie ATLAS in die Studie ATLAS-2M wechseln.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die zuvor mit einer ART bestehend aus 2 NRTI in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTI, PI oder INI behandelt wurden. Die Teilpopulation der Studie ATLAS-2M umfasst 327 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 327 im Vergleichsarm.

Bei der Studie FLAIR handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die Rilpivirin + Cabotegravir Q1M im Vergleich zu Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (ABC/DTG/3TC) untersucht. In die Studie wurden therapienaive Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion (HIV-1-RNA \geq 1000 Kopien/ml) eingeschlossen, die vor der Randomisierung für 20 Wochen eine Therapie mit ABC/DTG/3TC erhielten. Nach einer 16-wöchigen Behandlung mit ABC/DTG/3TC mussten die Patientinnen und Patienten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) sein, um nach weiteren 4 Wochen auf einen der beiden Behandlungsarme (Rilpivirin + Cabotegravir Q1M oder ABC/DTG/3TC) randomisiert zu werden. Insgesamt wurden 566 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (N = 283) oder den Vergleichsarm (N = 283) randomisiert.

Die Behandlung mit Rilpivirin + Cabotegravir in den Studien ATLAS-2M und Flair erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformationen.

Der primäre Endpunkt der Studien ATLAS-2M und FLAIR ist das virologische Nicht-Ansprechen (HIV-RNA \geq 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Es wird davon ausgegangen, dass in den Studien ATLAS-2M und FLAIR ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation der bestehenden Vortherapie vorlag.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit medizinisch notwendiger Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) liegen keine Daten vor.

Der für das Q2M-Behandlungsschema im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund methodischer Mängel (z.B. fehlende Ähnlichkeitsprüfung, fehlende Angaben zu krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Durchführung einer Ähnlichkeitsprüfung ist eine grundsätzliche Voraussetzung für die Anerkennung eines indirekten Vergleiches, sodass diese bereits mit dem Dossier hätte eingereicht werden müssen.

Für das Q1M-Behandlungsschema zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden potenziell für die Nutzenbewertung geeigneten RCTs FLAIR und ATLAS (Ralpivirin + Cabotegravir Q1M vs. individuelle ART, 48 Wochen) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, obwohl diese für das Q1M-Behandlungsschema zur Verfügung standen.

Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Ralpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Ein Zusatznutzen von Ralpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Rekambys mit dem Wirkstoff Ralpivirin.

Ralpivirin in Kombination mit einer Cabotegravir ist zugelassen für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virus-resistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und ggf. von Nebenwirkungen bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ralpivirin in Kombination mit Cabotegravir, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Patientinnen und Patienten ohne medizinisch notwendige Umstellungsindikation ein adjustierter indirekter Vergleich der Studien ATLAS-2M und FLAIR für das Q2M-Behandlungsschema gegenüber einer individuellen ART über den Brückenkomparator Ralpivirin + Cabotegravir Q1M vorgelegt.

Der für das Q2M-Behandlungsschema im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund methodischer Mängel (z.B. fehlende Ähnlichkeitsprüfung, fehlende Angaben zu krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Durchführung einer Ähnlichkeitsprüfung ist eine grundsätzliche Voraussetzung für die Anerkennung eines indirekten Vergleiches, sodass diese bereits mit dem Dossier hätte eingereicht werden müssen.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit medizinisch notwendiger Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) liegen keine Daten vor.

Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Ralpivirin

in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Ein Zusatznutzen von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

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

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut geht der pharmazeutische Unternehmer von 74 100 (95%-KI: 70 600 bis 77 500)³ Patientinnen und Patienten mit stabiler antiretroviraler Therapie (ART) aus. Der pharmazeutische Unternehmer grenzt diejenigen Patientinnen und Patienten ab, die Resistenzen gegenüber INI (0,2%) oder NNRTI (7,8%) aufweisen. Hierbei berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich übertragene Resistenzen. Unter der Annahme, dass ca. 87,81 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 59 900 Patientinnen und Patienten für die Gabe von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir in Betracht.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt aufgrund einer Unterschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Resistenzen überschätzt.

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 Rekambys (Wirkstoff: Rilpivirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Juli 2021):

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

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

Vor dem Beginn der Behandlung mit Rekambys sollte das medizinische Fachpersonal sorgfältig Patienten auswählen, die mit dem erforderlichen Injektionsschema einverstanden sind, und die Patienten über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Termine zur Anwendung des Arzneimittels aufklären, um die Virussuppression aufrechtzuerhalten und das Risiko eines viralen Rebounds und einer möglichen Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit verpassten Dosen zu verringern.

Nach Absetzen von Rekambys in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von Rekambys bei einem monatlichen Dosierungsschema und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Injektion von Rekambys bei einem zweimonatlichen Dosierungsschema einzuführen.

³ Robert Koch-Institut. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland- Stand Ende 2019. Epidemiologisches Bulletin 2020; 48

2.4 Therapiekosten

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

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Ist die Therapiedauer nicht begrenzt, bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Induktion keine erneute Induktion erforderlich ist. Aus diesem Grund wird nachfolgend nicht das erste Behandlungsjahr mit der Induktionstherapie dargestellt, sondern die Erhaltungstherapie eines Folgebehandlungsjahrs.

Rilpivirin-Injektion in Kombination mit Cabotegravir-Injektion ist für zwei verschiedene Behandlungsschemata zugelassen: 400 mg Cabotegravir/ 600mg Rilpivirin Depot-Injektionssuspension für die 1x monatliche Applikation (Q1M) und 600 mg Cabotegravir/ 900 mg Rilpivirin Depot-Injektionssuspension für die Applikation alle 2 Monate (Q2M). Die Cabotegravir-Injektion 400 mg und die Rilpivirin-Injektion 600 mg für das Q1M Behandlungsschema sind derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Es wird davon ausgegangen, dass in der klinischen Praxis aus wirtschaftlichen Gründen die Dosierung für die Q1M Applikation nicht aus der 600 mg Cabotegravir/ 900 mg Rilpivirin Depot-Injektionssuspension entnommen wird. Es werden daher keine Kosten für das Q1M Behandlungsschema abgebildet.

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

Gemäß der deutsch-österreichischen Leitlinien⁴ werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ mit Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rilpivirin + Cabotegravir				
Rilpivirin	1 x alle 2 Monate	6	1	6
Cabotegravir	1 x alle 2 Monate	6	1	6
oder				
Rilpivirin	1 x monatlich	12	1	12
Cabotegravir	1 x monatlich	12	1	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamivudin/Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin				
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rilpivirin + Cabotegravir					
Rilpivirin	900 mg	900 mg	1 x 900 mg	6	6 x 900 mg
Cabotegravir	600 mg	600 mg	1 x 600 mg	6	6 x 600 mg
oder					
Rilpivirin	600 mg ⁵	600 mg	1 x 600 mg	12	12 x 600 mg
Cabotegravir	400 mg ⁵	400 mg	1 x 400 mg	12	12 x 400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	245 mg / 300 mg	245 mg / 300 mg	1 x 245 mg / 300 mg	365	365 x 245 mg / 300 mg
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin					
Maraviroc	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg

Kosten:

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

⁵ derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar

auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rilpivirin + Cabotegravir					
Rilpivirin 900 mg	1 DIS	782,91 €	1,77 €	42,74 €	738,40 €
Cabotegravir 600 mg	1 DIS	1.408,12 €	1,77 €	77,35 €	1.329,00 €
Rilpivirin 600 mg ⁵	-	-	-	-	-
Cabotegravir 400 mg ⁵	-	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin 200 mg	120 TAB	266,98 €	1,77 €	12,73 €	252,48 €
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil 245 mg / 300 mg	30 FTA	47,05 €	1,77 €	1,71 €	43,57 €
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin					
Maraviroc 300 mg	60 FTA	1 073,06 €	1,77 €	58,80 €	1 012,49 €
Abacavir 300 mg	180 FTA	1 107,09 €	1,77 €	52,01 €	1.053,31 €
Emtricitabin 200 mg	30 HKP	302,47 €	1,77 €	16,14 €	284,56 €
Abkürzungen: DIS = Depot-Injektionssuspension; HKP = Hartkapseln, FTA = Filmtabletten, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Oktober 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. Juni 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 14. April 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Rilpivirin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Mai 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Rilpivirin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juli 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. August 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. September 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14.09.2021; 05.10.2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Oktober 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Oktober 2021

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 – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Rilpivirin (HIV-1-Infektion, Kombination mit Cabotegravir)

Vom 21. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. September 2021 (BAnz AT 05.11.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Rilpivirin

Beschluss vom: 21. Oktober 2021

In Kraft getreten am: 21. Oktober 2021

BAnz AT 17.12.2021 B5

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2020):

Rekambys wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Oktober 2021):

Rekambys wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein.

Vor dem Beginn mit Rekambys sollen etwa 1 Monat lang (mindestens 28 Tage) Rilpivirin-Tabletten zusammen mit Cabotegravir-Tabletten eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Rilpivirin und Cabotegravir zu beurteilen.

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine tägliche orale Therapie (eine Rilpivirin-Tablette und eine Cabotegravir-Tablette) bis zu 2 aufeinander folgende monatliche Injektionstermine/ einen der zweimonatlichen Injektionstermine ersetzen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus der oralen Einleitungsphase, der intramuskulären Erhaltungsphase und der oralen Überbrückungstherapie.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir:

eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und ggf. von Nebenwirkungen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

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

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

Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

ca. 59 900 Patientinnen und 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 Rekambys (Wirkstoff: Rilpivirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Juli 2021):

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

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

Vor dem Beginn der Behandlung mit Rekambys sollte das medizinische Fachpersonal sorgfältig Patienten auswählen, die mit dem erforderlichen Injektionsschema einverstanden sind, und die Patienten über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Termine zur Anwendung des Arzneimittels aufklären, um die Virussuppression aufrechtzuerhalten und das Risiko eines viralen Rebounds und einer möglichen Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit verpassten Dosen zu verringern.

Nach Absetzen von Rekambys in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von Rekambys bei einem monatlichen Dosierungsschema und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Injektion von Rekambys bei einem zweimonatlichen Dosierungsschema einzuführen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rilpivirin + Cabotegravir	
Rilpivirin	4 430,40 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Cabotegravir	7 974,00 €
Gesamt:	12 404,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ⁶	2 066,02 € - 20 052,53 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Oktober 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

⁶ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Kombinationstherapien dargestellt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin).

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Rilpivirin
(HIV-1-Infektion, Kombination mit Cabotegravir)**

Vom 21. Oktober 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Oktober 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. September 2021 (BAAnz AT 05.11.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

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

Rilpivirin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Dezember 2020):

Rekombys wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Oktober 2021):

Rekombys wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein.

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



Vor dem Beginn mit Rekambys sollen etwa 1 Monat lang (mindestens 28 Tage) Rilpivirin-Tabletten zusammen mit Cabotegravir-Tabletten eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Rilpivirin und Cabotegravir zu beurteilen.

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine tägliche orale Therapie (eine Rilpivirin-Tablette und eine Cabotegravir-Tablette) bis zu zwei aufeinander folgende monatliche Injektionstermine/einen der zweimonatlichen Injektionstermine ersetzen.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus der oralen Einleitungsphase, der intramuskulären Erhaltungsphase und der oralen Überbrückungstherapie.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir:

eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und ggf. von Nebenwirkungen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

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

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

Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

ca. 59 900 Patientinnen und 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 Rekambys (Wirkstoff: Rilpivirin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Juli 2021):

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

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

Vor dem Beginn der Behandlung mit Rekambys sollte das medizinische Fachpersonal sorgfältig Patienten auswählen, die mit dem erforderlichen Injektionsschema einverstanden sind, und die Patienten über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Termine zur Anwendung des Arzneimittels aufklären, um die Virussuppression aufrecht-



zuerhalten und das Risiko eines viralen Rebounds und einer möglichen Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit verpassten Dosen zu verringern.

Nach Absetzen von Rekambys in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von Rekambys bei einem monatlichen Dosierungsschema und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Injektion von Rekambys bei einem zweimonatlichen Dosierungsschema einzuführen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rilpivirin + Cabotegravir	
Rilpivirin	4 430,40 €
Cabotegravir	7 974,00 €
Gesamt:	12 404,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ¹	2 066,02 € – 20 052,53 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Oktober 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Oktober 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. April 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Rilpivirin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rilpivirin (HIV-1-Infektion, therapieerfahrene Patienten, Kombination mit Cabotegravir)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Rilpivirin
- **Handelsname:** Rekambys
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** ViiV Healthcare GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.08.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.08.2021
- **Beschlussfassung:** Ende Oktober 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

ⓘ Aktuelle Information anlässlich der [Risikobewertung des RKI zu COVID-19](#)

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-05-01-D-680)

Modul 1

(pdf 458,31 kB)

Modul 2

(pdf 433,27 kB)

Modul 3

(pdf 1,17 MB)

Modul 4

(pdf 4,28 MB)

Modul 4 Anhang 1

(pdf 6,99 MB)

Modul 4 Anhang 2

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/683/>

02.08.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rilpivirin (HIV-1-Infektion, therapieerfahrene Patienten, Kombination mit Cabotegravir)
(pdf 10,63 MB)

Modul 4 Anhang 3

(pdf 5,29 MB)

Modul 4 Anhang 4

(pdf 5,98 MB)

Modul 4 Anhang 5

(pdf 8,14 MB)

Modul 4 Anhang 6

(pdf 7,96 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 5,83 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Rilpivirin (Rekambys)

REKAMBYS wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virus-resistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit HIV-1, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir (D-680):

eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und ggf. von Nebenwirkungen

Stand der Information: Juni 2021

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.08.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 777,66 kB)

Stellungnahmen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/683/>

02.08.2021 - Seite 2 von 4

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.08.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.09.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.08.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(doc 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.08.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Rilpivirin - 2021-05-01-D-680*). 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 beigelegt 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 06.09.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.08.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Oktober 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.01.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.01.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. September 2021 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
ViiV Healthcare GmbH	23.08.2021
Gilead Sciences GmbH	20.08.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	23.08.2021
Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) e.V.	23.08.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.(vfa)	23.08.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
ViiV Healthcare GmbH						
Banik, Hr. Dr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Ingenhaag, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Scherzer, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Stryewski, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Gilead Sciences GmbH						
Dransfeld, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Grüneberg, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Pelz, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Walz, Fr.	-	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) e.V.						
Boesecke, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	nein	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 ViiV Healthcare GmbH

Datum	20.08.2021
Stellungnahme zu	Rilpivirin Injektion (Rekambys®)
Stellungnahme von	ViiV Healthcare GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hinweis: Ein Abkürzungsverzeichnis befindet sich am Ende der Stellungnahme (Abkürzungsverzeichnis).</p>	
<p>Einschätzung zum Zusatznutzen des neuartigen langwirksamen Therapiekonzepts von Rilpivirin LA (im Rahmen des Therapieregimes Cabotegravir + Rilpivirin Q2M)</p> <p>Rilpivirin Injektion (langwirksames RPV, RPV LA) wird innerhalb eines Therapieregimes aus der Rilpivirin (RPV) und Cabotegravir (CAB) angewendet. Dieses stellt das erste vollständige langwirksame Therapieregime im Bereich HIV dar und adressiert damit einen wichtigen therapeutischen Bedarf in der Versorgung von Patient*innen mit einer HIV-1 Infektion.</p> <p>Mittlerweile gibt es - insbesondere bezogen auf die virologische Wirksamkeit - einen sehr hohen Therapiestandard und vielfältige Behandlungsoptionen. Die aktuellen antiretroviralen Therapien (ART) müssen in der Regel täglich oral in Form von Tabletten eingenommen werden, um einen langfristigen Therapieerfolg zu ermöglichen. Zudem muss die Behandlung von HIV-Patient*innen derzeit weiterhin lebenslang erfolgen.</p> <p>Dennoch gibt es im Bereich der HIV-Therapie immer noch einen ungedeckten therapeutischen Bedarf aufgrund von:</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Rekambys mit dem Wirkstoff Rilpivirin.</p> <p>Rilpivirin in Kombination mit einer Cabotegravir ist zugelassen für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virus-resistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und ggf. von Nebenwirkungen bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Patientinnen und Patienten ohne medizinisch notwendige</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Herausforderungen wie Diskriminierung und Stigmatisierung aufgrund der HIV-Erkrankung • Medizinischen Herausforderungen in Verbindung mit einer oralen Einnahme <p>Für viele Patient*innen ist die tägliche Tabletteneinnahme der ART unproblematisch, doch einige Patient*innen haben in verschiedenen Befragungen den Bedarf nach Alternativen zur täglichen oralen Tabletteneinnahme, insbesondere auch an länger wirksamen Therapien, geäußert (1).</p> <p>Die Ursachen für diesen Bedarf wurden u.a. in der <i>EU Unmet Needs Study</i>, bestehend aus zwei unabhängigen Online-Surveys bei behandelnden Ärzt*innen (n = 120) und HIV-Patient*innen (n = 698), die zwischen Juni und August 2019 in Frankreich, Italien, UK und Deutschland durchgeführt wurden, näher untersucht (2).</p> <p>Hierbei zeigte sich, dass die befragten HIV-Patient*innen durch die tägliche orale Tabletteneinnahme ihrer ART mit HIV-spezifischen Herausforderungen konfrontiert werden. Dazu zählen u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angst, dass der HIV-Status offengelegt wird – Privatsphäre und Stigma <ul style="list-style-type: none"> ○ 55 % der befragten Personen gaben an, dass sie ihren HIV-Status mit niemandem oder nur mit wenigen Personen geteilt haben. ○ 43,3 % der befragten Personen berichteten, dass sie ihre HIV-Medikamente daher in den letzten 6 Monaten versteckt haben, um zu vermeiden, dass ihr HIV-Status offengelegt werden könnte. 	<p>Umstellungsindikation ein adjustierter indirekter Vergleich der Studien ATLAS-2M und FLAIR für das Q2M-Behandlungsschema gegenüber einer individuellen ART über den Brückenkomparator Rilpivirin + Cabotegravir Q1M vorgelegt.</p> <p>Der für das Q2M-Behandlungsschema im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund methodischer Mängel (z.B. fehlende Ähnlichkeitsprüfung, fehlende Angaben zu krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Durchführung einer Ähnlichkeitsprüfung ist eine grundsätzliche Voraussetzung für die Anerkennung eines indirekten Vergleiches, sodass diese bereits mit dem Dossier hätte eingereicht werden müssen.</p> <p>Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit medizinisch notwendiger Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) liegen keine Daten vor.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Ein Zusatznutzen von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">○ 39,2 % der befragten Personen gaben zudem an, dass Sie Sorge haben, dass Arbeitskolleg*innen von der HIV-Therapie erfahren und 25% hatten sogar Sorge ihren Arbeitsplatz zu verlieren, wenn Ihr HIV-Status bekannt wird.● Stress und Angst im Zusammenhang mit der Adhärenz<ul style="list-style-type: none">○ 27,3 % der befragten Personen fühlen sich durch die tägliche Einnahme der Tabletten zur selben Uhrzeit Stress ausgesetzt.○ 40,1% der befragten Personen haben darüber hinaus Sorge, die tägliche Einnahme zu vergessen oder die Tabletten zur falschen Zeit einzunehmen.● Emotionale Herausforderungen durch die tägliche Erinnerung an die Erkrankung<ul style="list-style-type: none">○ 45,1 % der befragten Personen gaben an, dass die tägliche Einnahme schlechtere Erinnerungen und insbesondere eine Erinnerung an die HIV-Erkrankung hervorruft.○ 23,7 % der befragten Personen gaben an, dass die tägliche oralen Tabletteneinnahme ihr tägliches Leben einschränkt. <p>Neben diesen HIV-spezifischen Herausforderungen gibt es auch noch medizinische Herausforderungen in Zusammenhang mit der täglichen Tabletteneinnahme der ART.</p> <p>So haben nach Angaben der befragten Ärzt*innen ca. 10 bis 15 % der HIV-Patient*innen mindestens eine Erkrankung, die die orale Verabreichung der ART beeinträchtigt. Dies können z.B.</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Schluckbeschwerden, Malabsorption oder gastrointestinale Nebenwirkungen sein. (2)</p> <p>Die <i>EU Unmet Needs</i> Studie zeigt deutlich, dass für einige HIV-Patient*innen die tägliche orale Tabletteneinnahme eine große Herausforderung darstellen kann.</p> <p>Für diese ausgewählten HIV-Patient*innen stellt das Therapieregime aus CAB + RPV mit seiner parenteralen Darreichungsform und seiner zweimonatlichen Administration eine wichtige Alternative zu den heutigen ART dar, um eine langfristig erfolgreiche Therapie zu erhalten.</p> <p>Eine solche Alternative ist insbesondere wichtig, da als Folge der Herausforderungen in Zusammenhang mit der täglichen oralen Tabletteneinnahme der ART eine suboptimale Adhärenz und damit mittel- bis langfristig negative Auswirkungen auf den Therapieerfolg bei diesen Patienten auftreten können. In der <i>EU Unmet Needs</i> Studie nannten Ärzt*innen die Nicht-Adhärenz aufgrund von nicht-medizinischen Gründen als primären Grund für ein virologisches Versagen (2).</p> <p>Auch die Deutsch-Österreichischen Leitlinien unterstreichen die Notwendigkeit einer hohen Adhärenz und empfehlen bei Auswahl einer ART u.a. die Berücksichtigung der Anwendungsfreundlichkeit, insb. eine geringe Einnahmefrequenz, des psychosozialen Umfelds wie auch den Patientenwunsch (3). Die europäischen Leitlinien listen ebenfalls unter den Umstellindikationen für supprimierte Patienten, Vermeidung von DDIs, Reduzierung der Pillenlast und Verbesserung der Adhärenz auf (4).</p> <p>Für HIV-Patient*innen mit den oben genannten täglichen Herausforderungen und einem darauf basierenden Bedarf bietet das</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieregime CAB + RPV patientenrelevante Vorteile und stellt somit eine wichtige Therapieoption dar.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich aus Sicht von ViiV Healthcare ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen für Rilpivirin LA (im Rahmen des Therapieregimes Cabotegravir + Rilpivirin Q2M). Dies wird begründet durch das Adressieren des ungedeckten therapeutischen Bedarfs in Verbindung mit den im Dossier dargestellten indirekten Vergleichen über 48W und 96W sowie der ergänzenden Ausführungen im Rahmen dieser Stellungnahme.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare 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. 9	<p>Anmerkung Nutzenbewertungspflicht der monatlichen Applikationsform von Rilpivirin LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q1M), welche nicht in Verkehr gebracht wird</p> <p>IQWIG Nutzenbewertung S. 9:</p> <p><i>„Der pU bearbeitet in seinem Dossier ausschließlich das Q2M-Behandlungsschema und legt hierfür einen adjustierten indirekten Vergleich vor.“</i></p> <p><i>„Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass nur die Q2M-Applikation in den Verkehr gebracht wurde. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Fragestellung der Nutzenbewertung umfasst die Bewertung des vollständigen Anwendungsgebiets von Rilpivirin + Cabotegravir.“</i></p> <p>Position ViiV:</p> <p>Die ausschließliche Bearbeitung des Q2M-Behandlungsschema ist sachgerecht.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Patientinnen und Patienten ohne medizinisch notwendige Umstellungsindikation ein adjustierter indirekter</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das zu bewertende Arzneimittel Rilpivirin Injektion (langwirksames Rilpivirin (RPV LA), Handelsname Rekambys®) wird in einem Therapieregime aus Rilpivirin und Cabotegravir angewendet. RPV LA wird laut bestimmungsgemäßem Gebrauch mit Cabotegravir frei kombiniert. Rilpivirin LA wird wie CAB LA intramuskulär injiziert.</p> <p>Die Zulassung wurde für zwei Applikationsformen des Arzneimittels erteilt: die monatliche Applikationsform von Rilpivirin + Cabotegravir (hier und im Dossier als Q1M bezeichnet), sowie die zweimonatliche Applikationsform von Rilpivirin + Cabotegravir (hier und im Dossier als Q2M bezeichnet). Im Dossier stellt ViiV Healthcare ausschließlich das Therapieregime für die zweimonatliche Applikationsform dar.</p> <p>Nach § 3 Abs. 1 Nr. 1 der Arzneimittelnutzenverordnung findet eine Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V für erstattungsfähige Arzneimittel statt, die ab dem 1. Januar 2011 erstmals in den Verkehr gebracht werden, sofern erstmals ein Arzneimittel mit diesem Wirkstoff in den Verkehr gebracht wird.</p> <p>Als maßgeblichen Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen definiert der G-BA in seiner Verfahrensordnung (§ 8 Abs. 1 Nr. 1 Verfo G-BA) die Veröffentlichung des Arzneimittels in einem Verzeichnisdienst, der auf der Grundlage der nach § 131 Absatz 4 SGB V von den pharmazeutischen Unternehmen zur Herstellung einer pharmakologisch-therapeutischen und preislichen Transparenz</p>	<p>Vergleich der Studien ATLAS-2M und FLAIR für das Q2M-Behandlungsschema gegenüber einer individuellen ART über den Brückenkompator Rilpivirin + Cabotegravir Q1M vorgelegt.</p> <p>Der für das Q2M-Behandlungsschema im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund methodischer Mängel (z.B. fehlende Ähnlichkeitsprüfung, fehlende Angaben zu krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Durchführung einer Ähnlichkeitsprüfung ist eine grundsätzliche Voraussetzung für die Anerkennung eines indirekten Vergleiches, sodass diese bereits mit dem Dossier hätte eingereicht werden müssen.</p> <p>Für das Q1M-Behandlungsschema zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden potenziell für die Nutzenbewertung geeigneten RCTs FLAIR und ATLAS (Rilpivirin + Cabotegravir Q1M vs. individuelle ART, 48 Wochen) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, obwohl diese für das Q1M-Behandlungsschema zur Verfügung standen.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>an den Gemeinsamen Bundesausschuss sowie dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen zu übermittelnden erforderlichen Angaben (Preis- und Produktinformation) eingerichtet worden ist. Maßgeblich ist damit die Veröffentlichung des Arzneimittels in der Lauer-Taxe.</p> <p>Die Q1M Applikationsform wird in Deutschland (und in anderen europäischen Ländern) – anders als die Q2M Applikationsform - nicht in den Verkehr gebracht, nicht in der Lauer Taxe gelistet und ist damit auch nicht erstattungsfähig. Somit ist die Q1M-Applikationsform auch nicht nach § 3 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenverordnung nutzenbewertungspflichtig. Auch der Hinweis des IQWiG auf die „Vollständigkeit des Anwendungsgebietes“ (S. 9) ist aus Sicht von ViiV Healthcare nicht relevant. Das Anwendungsgebiet nimmt keinen Bezug auf die Applikationsform (4.1 der Fachinformation Rilpivirin (5)).</p> <p>Zusammenfassend ist aus Sicht von ViiV Healthcare damit die alleinige Darstellung der Q2M Applikationsform im Dossier sachgerecht.</p>	<p>mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Ein Zusatznutzen von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 5	<p>Anmerkung: Einbezogene Studien in Abhängigkeit von der maximalen Behandlungsdauer in die Nutzenbewertung von RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M)</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung S. 5:</p> <p><i>„Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Bei einer chronischen Erkrankung wie HIV ist eine Studiendauer von mindestens 48 Wochen erforderlich. Die entspricht auch den Einschlusskriterien des pU. Eine Betrachtung von Ergebnissen nach 96 Wochen Behandlungsdauer ist sinnvoll, rechtfertigt aber nicht den Ausschluss der Studie ATLAS aus dem Studienpool.“</i></p> <p>Position ViiV:</p> <p>Das Vorgehen ist sachgerecht. Die beiden vorgelegten indirekten Vergleiche – über 96 und 48 Wochen Behandlungsdauer – beinhalten jeweils vollständig die verfügbare Evidenz zum jeweiligen Datenschnitt. Für die Studie ATLAS liegen keine vergleichenden Daten für eine Behandlungsdauer von mehr als 48 Wochen vor. Aus diesem Grund sollten beide indirekten Vergleiche für die Nutzenbewertung uneingeschränkt herangezogen werden.</p>	<p>Der für das Q2M-Behandlungsschema im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund methodischer Mängel (z.B. fehlende Ähnlichkeitsprüfung, fehlende Angaben zu krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Durchführung einer Ähnlichkeitsprüfung ist eine grundsätzliche Voraussetzung für die Anerkennung eines indirekten Vergleiches, sodass diese bereits mit dem Dossier hätte eingereicht werden müssen.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Behandlung von HIV-Patient*innen muss derzeit, trotz wesentlicher Verbesserungen der verfügbaren Therapien in den letzten beiden Dekaden, lebenslang erfolgen. Eine Heilung konnte bisher noch nicht erreicht werden. Vor dem Hintergrund dieser chronischen Infektion und Erkrankung fordert der G-BA eine Studiendauer von mindestens 48 Wochen (6) um patientenrelevante Effekte für die Zusatznutzenbewertung heranziehen zu können.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) lag keine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vor. Daher musste ein indirekter Vergleich mit den dafür verfügbaren RCT herangezogen werden.</p> <p>Die drei dafür relevanten Studien waren ATLAS und FLAIR jeweils für den Vergleich von RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q1M) versus fortgesetzter antiretroviraler Therapie (<i>current antiretroviral therapy</i>, CAR) und die Studie ATLAS-2M für den Vergleich von RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) versus RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q1M). Die Studien FLAIR und ATLAS-2M verfügen derzeit jeweils über Ergebnisse über eine 96-wöchige randomisierte vergleichende</p>	<p>Für das Q1M-Behandlungsschema zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden potenziell für die Nutzenbewertung geeigneten RCTs FLAIR und ATLAS (Rilpivirin + Cabotegravir Q1M vs. individuelle ART, 48 Wochen) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, obwohl diese für das Q1M-Behandlungsschema zur Verfügung standen.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Ein Zusatznutzen von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare 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>Behandlungsperiode. In der Studie ATLAS endete die randomisierte Vergleichsperiode nach 48 Wochen.</p> <p>In der folgenden tabellarischen Übersicht ist zusammenfassend zu sehen, zu welchen Zeitpunkten relevante, vergleichende Daten für die Fragestellung der Nutzenbewertung verfügbar sind:</p> <p>Verfügbarkeit von vergleichenden Daten aus RCT:</p> <table border="1" data-bbox="315 772 1072 1051"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>48 Wochen</th> <th>96 Wochen</th> <th>Vergleichende Studienphase beendet?</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATLAS-2M</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>ATLAS</td> <td>X</td> <td></td> <td>ja</td> </tr> <tr> <td>FLAIR</td> <td>X</td> <td>X</td> <td>ja</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wie aus dieser Übersicht ersichtlich wird, liegen für die Studie ATLAS keine vergleichenden Daten für eine Behandlungsdauer von mehr als 48 Wochen vor, da die Studie danach einarmig weitergeführt wurde. Im Modul 4 A des Nutzendossiers ist dies im Detail auf bspw. S. 181 erläutert worden.</p> <p>Im Modul 4 A des Nutzendossiers für RPV LA wurde daher primär der indirekte Vergleich über eine Behandlungsdauer von 96 Wochen dargestellt (umfasst die Studien ATLAS-2M und FLAIR), da dieser</p>	Studie	48 Wochen	96 Wochen	Vergleichende Studienphase beendet?	ATLAS-2M	X	X	nein	ATLAS	X		ja	FLAIR	X	X	ja	
Studie	48 Wochen	96 Wochen	Vergleichende Studienphase beendet?															
ATLAS-2M	X	X	nein															
ATLAS	X		ja															
FLAIR	X	X	ja															

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>prinzipiell den größeren Informationsgehalt bezüglich des zu bewertenden Arzneimittels RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV Q2M) umfasst. Dies insbesondere unter dem Aspekt der zweimonatlichen Applikationsform und vor dem Hintergrund, bei chronischen Erkrankungen der größtmöglichen Studiendauer Priorität zu geben. Zusätzlich wurde auch der analoge indirekte Vergleich über 48 Wochen Behandlungsdauer vollständig dargestellt, der damit die Studien ATLAS-2M, ATLAS und FLAIR umfasst. Dieser Aspekt wurde auf S. 181 des Moduls 4 A erläutert.</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung festgestellt und anerkannt, dass diese beiden indirekten Vergleiche vorgelegt wurden und zur Bewertung verfügbar sind.</p> <p>Zusammenfassend wurde bei beiden vorgelegten indirekten Vergleichen – über 96 und 48 Wochen Behandlungsdauer - die jeweils verfügbare Evidenz vollständig berücksichtigt. Von daher können beide indirekten Vergleiche für die Nutzenbewertung uneingeschränkt herangezogen werden.</p>	
S. 24	<p>Anmerkung: Darstellung der Baseline Charakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Subpopulation der Studie ATLAS-2M</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung S. 24:</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Die Angaben des pU zu den Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M in Modul 4 A des Dossiers sind unvollständig.“</p> <p>Position ViiV:</p> <p>ViiV Healthcare hat diese bisher nicht vorliegenden Analysen der Baseline Charakteristika für die Stellungnahme angefertigt und reicht hiermit die Informationen nach (7, 8). Diese sollten für die Nutzenbewertung Berücksichtigung finden als Basis für die Anerkennung der vorgelegten indirekten Vergleiche.</p> <p>Die Darstellung der für die Nutzenbewertung relevanten und dargestellten Teilpopulation der Studie ATLAS-2M fehlte im Modul 4 A. Diese separat auszuwertenden Daten lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vollständig vor. ViiV Healthcare hat diese Analysen für die Stellungnahme angefertigt und reicht hiermit die Informationen nach (7, 8).</p> <p>Zur vollständigen Bewertbarkeit der Ähnlichkeit der in die indirekten Vergleiche einfließenden Studien ATLAS-2M, ATLAS und FLAIR (nach 48 und 96 Wochen Behandlungsdauer) sind in einer Tabelle im Anhang zu dieser Stellungnahme diese Patientencharakteristika übersichtlich für die drei Studien ATLAS-2M, ATLAS und FLAIR gemeinsam dargestellt (Anhang: Tabelle Patientencharakteristika der</p>	<p>Der für das Q2M-Behandlungsschema im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund methodischer Mängel (z.B. fehlende Ähnlichkeitsprüfung, fehlende Angaben zu krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Durchführung einer Ähnlichkeitsprüfung ist eine grundsätzliche Voraussetzung für die Anerkennung eines indirekten Vergleiches, sodass diese bereits mit dem Dossier hätte eingereicht werden müssen.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auswertungspopulationen der Studien ATLAS-2M, ATLAS und FLAIR).	
S. 6, Seiten 24 - 25	<p>Anmerkung: Ähnlichkeitsprüfung der Studien ATLAS-2M, ATLAS und FLAIR</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung S. 6:</p> <p><i>„Der pU untersucht die Ähnlichkeit der von ihm eingeschlossenen Studien nicht.“</i></p> <p>IQWiG Nutzenbewertung S. 24:</p> <p><i>„Die Ähnlichkeitsannahme besagt, dass alle betrachteten Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg vergleichbar sind. Dabei sind neben potenziellen Effektmodifikatoren (z.B. Patientencharakteristika, Studiencharakteristika, Interventionscharakteristik) auch methodische Faktoren (z.B. Endpunktcharakteristika) zu berücksichtigen“.</i></p> <p>IQWiG Nutzenbewertung S. 25:</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Der pU beschränkt sich in Modul 4 A in Abschnitt 4.3.2.1 „Indirekte Vergleiche auf Basis von RCTs“ auf die Darstellung der Studie FLAIR bzw. in Anhang 4-I auf die Studien ATLAS und FLAIR. Eine vergleichende Darstellung der Operationalisierungen der Endpunkte und der Ergebnisse der Studie ATLAS-2M zusammen mit der Studie FLAIR bzw. mit den Studien ATLAS und FLAIR fehlt völlig“.</i></p> <p><i>„Insgesamt führen die fehlenden Angaben zu den krankheitsspezifischen Patientencharakteristika in der Studie ATLAS-2M sowie die fehlende Ähnlichkeitsprüfung dazu, dass der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verwertbar ist“</i></p> <p>Position ViiV:</p> <p>Nach Ansicht von ViiV Healthcare ist eine sehr gute Vergleichbarkeit der Studien gegeben. Die Ähnlichkeit der jeweils relevanten Studien wurde auch mit Hilfe der im Rahmen der Stellungnahme eingereichten Daten geprüft. Mögliche Effektmodifikationen wurden bei den Analysen berücksichtigt. Daher sollten die indirekten Vergleiche vollumfänglich in die Nutzenbewertung einbezogen werden.</p>	<p>Der für das Q2M-Behandlungsschema im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund methodischer Mängel (z.B. fehlende Ähnlichkeitsprüfung, fehlende Angaben zu krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Durchführung einer Ähnlichkeitsprüfung ist eine grundsätzliche Voraussetzung für die Anerkennung eines</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinsichtlich der Ähnlichkeit der jeweils in den indirekten Vergleich einfließenden Studien ist grundsätzlich folgendes anzumerken:</p> <p>Die Studien sind aufgrund des Studiendesigns (d.h. Einschlusskriterien, Dosis, Dosierschemata, Operationalisierungen der dargestellten patientenrelevanten Endpunkte) und der Patientenpopulationen als ausreichend vergleichbar für die Eignung in einem indirekten Vergleich anzusehen. Die EMA bestätigt dies und zieht daher im Rahmen der Zulassung gepoolte Daten aus den Studien FLAIR, ATLAS und ATLAS-2M heran (9).</p> <p>Konkrete Schritte zur Feststellung der Eignung eines indirekten Vergleichs (konkret einer Netzwerk-Metaanalyse) werden in Cope et al 2014 genannt und beschrieben (10). Darin werden vier Aspekte genannt, die weitgehend auf die Ähnlichkeitsprüfung anzuwenden sind. Dazu gehört die Überprüfung bezüglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Details der Studienmedikation (für die Nutzenbewertung übertragen heißt dies: der Applikation (Dosierung, Applikationsform, Dauer usw.) des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der Brückenkomparatoren) 	<p>indirekten Vergleiches, sodass diese bereits mit dem Dossier hätte eingereicht werden müssen.</p> <p>Für das Q1M-Behandlungsschema zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden potenziell für die Nutzenbewertung geeigneten RCTs FLAIR und ATLAS (Ralpivirin + Cabotegravir Q1M vs. individuelle ART, 48 Wochen) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, obwohl diese für das Q1M-Behandlungsschema zur Verfügung standen.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Ralpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Ein Zusatznutzen von Ralpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • der Outcome-Definitionen (also der „Operationalisierungen“ der Endpunkte), Verteilung von Charakteristika der Patientenpopulationen (sofern sie erwartbar zur Modifikation von Behandlungseffekten beitragen können) • der „Baseline-Risiken“, die ihrerseits mit dem Behandlungseffekt assoziiert sein könnten (z.B. Patientencharakteristika) – sowie • der beobachteten Behandlungseffekte selbst (10). <p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Die Studien ATLAS, FLAIR und ATLAS-2M weisen eine vergleichbare Operationalisierung auf.</p> <p>Die Informationen zu den Operationalisierungen sind vollständig im Dossier dargestellt. Für den Vergleich der Operationalisierungen der Studie ATLAS-2M mit denen der Studie FLAIR (w 96) bzw. ATLAS und FLAIR (w48) ergibt sich aus der Struktur des Moduls 4, dass diese Aspekte einige Seiten getrennt voneinander im Dossier zu finden sind (Abschnitte 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3).</p> <p>Hinsichtlich der Operationalisierungen sei angemerkt, dass diese bei allen Endpunkten zu 100 % identisch sind. Dies ergibt sich für die Endpunkte im Bereich Morbidität zum einen aus der homogenen Studienplanung bei ViiV Healthcare, sowie der Standardisierung</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dieser Endpunkte und auch durch die Anforderungen der EMA. Die Operationalisierung der Mortalität ist eindeutig. Die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit sind durch die ICH-Definitionen dieser Endpunkte festgeschrieben und deswegen – sowie durch erneute Kontrolle abgesichert - im Detail 100 % identisch operationalisiert. Schließlich werden zur Erhebung von Endpunkten zur Lebensqualität in den relevanten Studien exakt identische Fragebögen und Auswertungsalgorithmen verwendet (hier relevant der HAT-QoL und der HIVTSQ), so dass auch deren Vergleichbarkeit vollständig evident ist.</p> <p><u>Studienmedikation und Baseline-Risiken:</u></p> <p>Aus den nachgereichten Daten ergibt sich im Vergleich der zu Woche 96 in den dargestellten indirekten Vergleich eingehenden beiden Studien (ATLAS-2M und FLAIR) sowie der drei zu Woche 48 einfließenden Studien (ATLAS-2M, ATLAS und FLAIR) eine sehr gute Vergleichbarkeit hinsichtlich aller Baseline-Charakteristika sowie der Abbruchraten.</p> <p>Bekannt - und im Modul 4 A bereits diskutierte – Unterschiede (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1) bestehen zwischen dem mittleren Alter, der Art und Dauer der Vortherapie sowie – in geringem Ausmaß - bezüglich der Häufigkeitsverteilung der Patienten auf die Regionen.</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein Unterschied besteht in der Dauer der Vorbehandlung und der Einschränkung der dafür möglichen ART in der Studie FLAIR im Vergleich zu sowohl ATLAS als auch ATLAS-2M. In der Studie FLAIR fand eine Vorbehandlung über 20 Wochen mit einer INI-basierten ART statt, in den Studien ATLAS und ATLAS-2M fand die Vorbehandlung über im Durchschnitt 52 Wochen bzw. 65 Wochen mit INI, PI sowie NNRTI-basierten ART statt. In ATLAS wurden 33% der Patient*innen mit einer INI-basierten ART vorbehandelt, in ATLAS-2M waren es 43%.</p> <p><u>Effektmodifikationen:</u></p> <p>Hinsichtlich der Dauer und der Art der Vortherapie ist ViiV Healthcare der Auffassung, dass ein solcher Unterschied nicht per se zu einer Effektmodifikation bezüglich der (relativen) Wirksamkeit und Verträglichkeit der Umstellung der Therapie auf RPV + CAB auf Basis der vorhandenen stabilen Virussuppression führen wird. Dies konnte bspw. anhand der im Dossier dargestellten Meta-Analysen der Studien ATLAS und FLAIR gezeigt werden.</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In einer Subgruppenanalyse der gepoolten ATLAS und FLAIR Daten bestätigt sich dies. Hier zeigen sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. virologischer Endpunkte in Subgruppen mit PI, NNRTI oder INI-basierter Vortherapie (siehe Figure S2 und S3 in (11)).</p> <p>Bezüglich möglicher Effektmodifikationen wurden außerdem zahlreiche Subgruppenanalysen sowohl pro Studie als auch für den indirekten Vergleich selbst durchgeführt und im Dossier dargestellt.</p> <p>Speziell hinsichtlich des Alters und der Regionen wurden im Dossier ausführliche Subgruppenanalysen jeweils innerhalb jeder Studie als auch für die jeweiligen indirekten Vergleiche (über 96 bzw. 48 Wochen Behandlungsdauer) vorgenommen und keine relevante Effektmodifikation hinsichtlich der indirekten Vergleiche entdeckt.</p> <p>Zudem gehört das gesamte Spektrum an Therapien, wie es in ATLAS-2M, ATLAS und FLAIR zum Einsatz kam, zum Umfang der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wie sie vom G-BA festgelegt wurde (6).</p> <p><u>Detaillierte Analyse Effektmodifikationen zu Woche 48:</u></p> <p>Zur Beantwortung der Frage nach Effektmodifikationen können die Meta-Analysen der Studien ATLAS und FLAIR über alle dargestellten patientenrelevanten Endpunkte (zu Woche 48) herangezogen</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden. Als vorhandenes Maß kann dazu die Heterogenität der Meta-Analysen pro Endpunkt herangezogen werden. Im Ergebnis zeigt sich, dass bezüglich der Morbidität und Mortalität keinerlei Effektmodifikationen vorliegen.</p> <p>Bezüglich der Lebensqualität (HIVTSQ und „HIV Medication Total Score“ sowie „Disclosure Worries Total Score“ des HAT-QoL) wird durch eine hohe Heterogenität der Meta-Analysen eine solche Effektmodifikation angezeigt. Dies führt auch folgerichtig dazu, dass der indirekte Vergleich daher nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden kann – und im Modul 4 A (Anhang 4-I) auch explizit nicht einbezogen wird. Diese Effektmodifikation kann ggf. dadurch erklärt werden, dass die Patient*innen mit einer nur 20-wöchigen Historie oraler ART-Vortherapie (in FLAIR) die Verbesserungen der Therapiezufriedenheit (HIVTSQ) bzw. der bisher eingeschränkten Lebensqualität durch die dauerhafte, tägliche Medikamenten-Einnahme unter oraler Therapie („HIV Medication Total Score“ des HAT-QoL) unter der neuen langwirksamen Applikationsform von RPV + CAB als merklich geringer bewerten, als Patient*innen mit einer im Median mehr als vierjährigen Therapiehistorie unter oraler ART (in ATLAS).</p> <p>Bezüglich der Sicherheit/Verträglichkeit tritt ebenfalls eine hohe Heterogenität der dargestellten Meta-Analyse für die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse zu Woche 48 auf. Damit wurde</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch dieser Endpunkt nicht zur Interpretation bezüglich des Zusatznutzens herangezogen. Auch für diese Effektmodifikation lässt sich argumentieren, dass die (eher subjektive) Angabe von unerwünschten Ereignissen unter CAR bei den deutlich länger mit oraler ART vorbehandelten Patient*innen im CAR-Arm geringer ist (bei absolut vergleichbaren relativen Häufigkeiten bei CAB + RPV Q1M in beiden Studien) – was sich anhand der Ergebnisse zu bestätigen scheint. Bei schwereren und daher in den Studien deutlich stringenterer Bewertung unterliegenden unerwünschten Ereignissen (Grad 3/4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben) traten solche Effektmodifikationen jedoch nicht auf.</p> <p>Zusammenfassend wurden Effektmodifikationen auf Basis von Unterschieden in der Art und Dauer der Vortherapie berücksichtigt und entsprechend bewertet.</p> <p>Auf Basis der Vergleichbarkeit der Studien ATLAS-2M und ATLAS spielen aus Sicht von ViiV Healthcare die unterschiedliche Vorbehandlungsdauer der Patient*innen in FLAIR und ATLAS-2M für die Nutzenbewertung auf Basis der 48-Wochendaten keine Rolle mehr.</p> <p><u>Detaillierte Analyse Effektmodifikationen zu Woche 96</u></p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den indirekten Vergleich nach 96 Wochen Behandlungsdauer liegen keine Daten zur Lebensqualität vor. Insofern ist der einzige Endpunkt, der hier prinzipiell bezüglich einer möglichen Effektmodifikation aufgrund der Vorbehandlungsdauer noch zu berücksichtigen wäre, die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse. Hier finden sich jedoch relative Häufigkeiten, die keinen Unterschied erkennen lassen. Dies ist zudem nach der nun doppelten Behandlungsdauer auch dahingehend verständlich, da die kürzere Vorbehandlungsdauer (von 20 Wochen) nach 96 Wochen Behandlung in der Studie FLAIR auch einen sehr viel geringeren Einfluss haben sollte.</p> <p>Weitere Sicherheit bezüglich des Ausschlusses möglicher Effektmodifikationen geben darüber hinaus die vorgelegten Subgruppenanalysen - sowohl innerhalb jeder der Einzelstudien als auch für den indirekten Vergleich selbst, die dahingehend keine auffälligen oder relevanten Indizien auf Verletzung der Voraussetzungen gegeben haben.</p> <p>Zusammenfassend sind auch die Ergebnisse für den primär zur Einschätzung des Zusatznutzens herangezogenen indirekten Vergleich über 96 Wochen Behandlungsdauer nach unserer Auffassung von einem relevanten Verdacht auf nicht erkannte Effektmodifikationen aus dem Unterschied der Patientencharakteristika zwischen ATLAS-2M und FLAIR befreit und</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>es kann dieser nunmehr für die Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt die Ähnlichkeitsprüfung insgesamt eine sehr gute Vergleichbarkeit der Studien. Mögliche Effektmodifikationen wurden bei den Analysen berücksichtigt. Damit ist auch die Durchführung des indirekten Vergleiches über 48 Wochen und 96 Wochen mit der vollständig zur Verfügung stehenden Evidenz gerechtfertigt und die Ergebnisse sollten entsprechend im Rahmen der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.</p>	
S. 25	<p>Anmerkung: Sensitivitätsanalyse: indirekter Vergleich ATLAS-2M – ATLAS w48</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung S. 25:</p> <p><i>„Zudem bestehen beispielsweise bereits zwischen den beiden Studien ATLAS und FLAIR auf der ART-Kante des indirekten Vergleichs teils deutliche Unterschiede in der Dauer und Art der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten“</i></p> <p>Position ViiV:</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>				
	<p>Der zusätzlich als Sensitivitätsanalyse vorgelegte indirekte Vergleich der Studien ATLAS-2M und ATLAS (nach 48 Wochen Behandlung) untermauert die Belastbarkeit der im vorgelegten Nutzendossier zu RPV LA + CAB Q2M vorgelegten indirekten Vergleiche. Diese Ergebnisse sollten damit die Basis der Nutzenbewertung bilden.</p> <p><u>Indirekter Vergleich ATLAS-2M und ATLAS nach 48 Wochen:</u></p> <p>Im Sinne einer Sensitivitätsanalyse führt ViiV Healthcare einen zusätzlichen indirekten Vergleich der Studien ATLAS-2M und ATLAS nach 48 Wochen Behandlungsdauer durch und stellt dessen Ergebnisse in der folgenden Tabelle dar.</p> <p>Tabelle: Ergebnisse des indirekten Vergleichs RPV + CAB Q2M versus CAR (Studien ATLAS-2M und ATLAS), 48 Wochen Behandlungsdauer</p> <table border="1" data-bbox="286 1150 1193 1393"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1150 808 1353"></th> <th data-bbox="808 1150 1193 1353"> Effektschätzer des indirekten Vergleichs zwischen ATLAS-2M und ATLAS nach 48 Wochen RPV + CAB Q2M vs. CAR Hedges' g oder RR [95% KI], p-Wert </th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="286 1353 808 1393">Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48</td> <td data-bbox="808 1353 1193 1393">RR: 0,99 [0,93; 1,06], p=0,760</td> </tr> </tbody> </table>		Effektschätzer des indirekten Vergleichs zwischen ATLAS-2M und ATLAS nach 48 Wochen RPV + CAB Q2M vs. CAR Hedges' g oder RR [95% KI], p-Wert	Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	RR: 0,99 [0,93; 1,06], p=0,760	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	Effektschätzer des indirekten Vergleichs zwischen ATLAS-2M und ATLAS nach 48 Wochen RPV + CAB Q2M vs. CAR Hedges' g oder RR [95% KI], p-Wert					
Viruslast < 50 Kopien/ml zu Woche 48	RR: 0,99 [0,93; 1,06], p=0,760					

Viruslast \geq 50 Kopien/ml zu Woche 48	RR: 2,66 [0,44; 16,11], p=0,288
Veränderung der CD4+ Zellzahl zu Woche 48	Hedges' g: -0,02 [-0,25; 0,22], p=0,899
Veränderung des HAT-QoL zu Woche 48	Hedges' g: 0,06 [-0,17; 0,28], p=0,632
Life Satisfaction Total Score	Hedges' g: 0,77 [0,54; 1,00], p<0,001
HIV Medication Total Score	Hedges' g: 0,07 [-0,16; 0,30], p=0,542
Disclosure Worries Total Score	Hedges' g: 1,10 [0,86; 1,33], p<0,001
Veränderung des HIVTSQ-Scores zu Woche 48	Hedges' g: 1,10 [0,86; 1,33], p<0,001
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	RR: 1,31 [1,21; 1,42], p<0,001
Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 48	
SOC: General disorders and administrative site conditions	RR: 11,62 [7,70; 17,53], p<0,001
PT: Pyrexia	RR: 1,44 [0,57; 3,64], p=0,439
PT: Fatigue	RR: 1,77 [0,60; 5,23], p=0,301
PT: Influenza like illness	RR: 1,53 [0,30; 7,83], p=0,611
PT: Pain	RR: 3,00 [0,26; 34,99], p=0,381
SOC: Infections and infestations	RR: 1,01 [0,83; 1,22], p=0,926
PT: Upper respiratory tract infection	RR: 0,87 [0,48; 1,60], p=0,660
PT: Gastroenteritis	RR: 0,26 [0,08; 0,87], p=0,028
SOC: Gastrointestinal disorders	RR: 1,28 [0,86; 1,91], p=0,220
PT: Nausea	RR: 1,27 [0,37; 4,42], p=0,705
SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders	RR: 1,32 [0,84; 2,07], p=0,228
PT: Back pain	RR: 1,68 [0,63; 4,45], p=0,297
SOC: Nervous system disorders	RR: 1,58 [0,93; 2,69], p=0,089

PT: Headache	RR: 1,63 [0,75; 3,55], p=0,219
PT: Insomnia (innerhalb SOC Psychiatric system disorders)	RR: 2,29 [0,61; 8,54], p=0,217
SOC: Metabolism and nutrition disorders	RR: 0,24 [0,08; 0,75], p=0,014
SOC: Injury, poisoning and procedural complications	RR: 0,67 [0,38; 1,17], p=0,159
SOC: Renal and urinary disorders	RR: 0,64 [0,19; 2,17], p=0,476
Unerwünschte Ereignisse von Grad 3 oder 4 bis Woche 48	RR: 1,20 [0,62; 2,32], p=0,581
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis Woche 48	RR: 1,38 [0,52; 3,66], p=0,524
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 48, die zum Therapieabbruch geführt hatten	RR: 2,43 [0,70; 8,41], p=0,162
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q2M = einmal alle zwei Monate, CAR = current antiretroviral regimen, RR = relatives Risiko, SOC = System Organ Class, PT = Preferred Term	

Die Methodik für diesen indirekten Vergleich ist identisch zu der in Modul 4 A beschriebenen und den darin vorgelegten indirekten Vergleichen (zu Woche 96 und 48). Lediglich Subgruppenanalysen wurden hierzu nicht durchgeführt und die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse nicht analysiert, da diese wegen der Seltenheit des Auftretens im indirekten Vergleich kaum auswertbar waren.

Diese Ergebnisse dienen als zusätzlicher Nachweis, dass das Einbeziehen der Studie FLAIR in den indirekten Vergleich nicht zu einer generellen „Nicht Verwertbarkeit“ des indirekten Vergleichs führt. Dies ergibt sich aus der weitgehenden qualitativen Vergleichbarkeit der Effektschätzer aus den indirekten Vergleichen mit und ohne Einbezug der Studie FLAIR zu Woche 48 bei zusätzlich nur geringen quantitativen Veränderungen: Die Ergebnisse hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, die in Modul 4 A zur

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung herangezogen werden konnten (Woche 48), sind bis auf die SOC „Metabolism and nutrition disorders“ und den PT „Gastroenteritis“ qualitativ vollkommen vergleichbar. Weitere Unterschiede beziehen sich lediglich auf die in Modul 4 A (Anhang 4-1) wegen der diskutierten Effektmodifikation nicht ausgewerteten Endpunkte (HIVTSQ, „HIV Medication Total Score“ sowie „Häufigkeit unerwünschter Ereignisse“). Für die genannten Endpunkte zeigt sich im Vergleich zum im Dossier dargestellten indirekten Vergleich über 48 Wochen unter Einbindung von FLAIR und ATLAS nun ein positiver Effekt zugunsten des Therapieregimes Cabotegravir + Rilpivirin Q2M.</p> <p>Für den indirekten Vergleich nach 96 Wochen Behandlungsdauer liegen die genannten Endpunkte zur Lebensqualität nicht vor. Bezüglich der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse ist das Ergebnis nach 96 Wochen nicht direkt mit dem Ergebnis nach 48 Wochen vergleichbar, zudem sind nach der längeren Behandlungsdauer auch für die Studie FLAIR hier mögliche Effektmodifikationen weitgehend als nivelliert anzusehen.</p> <p>Zusammenfassend bestätigen die Sensitivitätsanalysen die Verwertbarkeit und Belastbarkeit der dargestellten indirekten Vergleiche nach 96 Wochen (und zusätzlich nach 48 Wochen). Diese Ergebnisse sollten damit die Basis der Nutzenbewertung bilden.</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seiten 5 bis 6, 13 bis 14</p> <p>sowie S. 19 bis 21</p>	<p>Anmerkung: Richtigstellung primärer Endpunkt Studien ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M</p> <p>IQWiG Nutzenbewertung S. 5.:</p> <p><i>„Der primäre Endpunkt der Studie ist das virologische Ansprechen (HIV-RNA <50 Kopien/ml) zu Woche 48.“</i></p> <p>Position ViiV:</p> <p>Der primäre Endpunkt der drei relevanten Studien ATLAS-2M, ATLAS und FLAIR, die in Abhängigkeit von der maximalen Therapiedauer in die Darstellungen zur Nutzenbewertung einbezogen werden können, war jeweils das virologische Nichtansprechen, d.h. der Anteil der Patient*innen mit einer Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zum jeweils relevanten Zeitpunkt (Woche 48 bzw. Woche 96).</p> <p>Alle Patient*innen in den Studien ATLAS, FLAIR und ATLAS-2M waren zum Zeitpunkt der Randomisierung virologisch supprimiert (d.h. Viruslast < 50 Kopien/ml), so dass der Verlust der virologischen Kontrolle als der aussagekräftigere Parameter als primärer Endpunkt für die Studien geplant wurde.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir für die Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers ein adjustierter indirekter Vergleich für das Q2M-Behandlungsschema gegenüber einer individuellen ART über den Brückenkomparator Rilpivirin + Cabotegravir Q1M vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Tabelle 6 der Nutzenbewertung (S. 13/14) berichtet das Institut den korrekten primären Endpunkt aller drei Studien.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Korrektur der Benennung des primären Endpunktes der drei relevanten Studien ATLAS-2M, ATLAS und FLAIR sollte erfolgen. Diese Änderung ist jedoch ohne Auswirkungen auf die Nutzenbewertung.</p>	<p>zieht für seinen indirekten Vergleich die beiden Studien ATLAS-2M und FLAIR mit Datenschnitt zu Woche 96 heran.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studien ATLAS-2M und FLAIR ist das virologische Nicht-Ansprechen (HIV-RNA \geq 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).</p>

Anhang: Tabelle Patientencharakteristika der Auswertungspopulationen der Studien ATLAS-2M, ATLAS und FLAIR

Studie	207966 ATLAS-2M		201584 FLAIR		201585 ATLAS	
	CAB+RPV Q2M N=327 ^a	CAB+RPV Q1M N=327 ^a	CAB+RPV Q1M N=283	ABC/DTG/3TC N=283	CAB+RPV Q1M N=308	individuelle ART N=308
Geschlecht bei Geburt, n (%)						
männlich	254 (78)	252 (77)	220 (78)	219 (77)	209 (68)	204 (66)
weiblich	73 (22)	75 (23)	63 (22)	64 (23)	99 (32)	104 (34)
Alter [Jahre], Median [Min - Max]	41,0 [20-83]	42,0 [19-67]	34,0 [19-68]	34,0 [18-68]	40,0 [21-74]	43,0 [18-82]
Alter, n (%)						
< 35 Jahre	84 (26)	98 (30)	143 (51)	145 (51)	80 (26)	80 (26)
35 bis < 50 Jahre	154 (47)	143 (44)	107 (38)	109 (39)	162 (53)	132 (43)
≥ 50 Jahre	89 (27)	86 (26)	33 (12)	29 (10)	66 (21)	96 (31)
BMI [kg/m ²], Median [Min - Max]	25,3 [17,7-46,0]	25,3 [16,6-54,0]	24,1 [17,3-44,9]	24,0 [12,6-47,4]	25,5 [15,3-50,9]	33,0 [17,8-57,7]
Abstammung, n (%)						
hispanisch/lateinamerikanisch	53 (16)	42 (13)	28 (10)	40 (14)	35 (11)	34 (11)
andere	274 (84)	285 (87)	255 (90)	243 (86)	273 (89)	274 (89)
Ethnie, n (%)						
weiß	239 (73)	256 (78)	216 (76)	201 (71)	214 (69)	207 (67)
nicht-weiß	88 (27)	71 (22)	67 (24)	80 (28)	94 (31)	101 (33)
Region, n (%)						
Nordamerika	118 (36)	135 (41)	47 (17)	62 (22)	93 (30)	107 (35)
Europa	165 (50)	155 (47)	213 (75)	192 (68)	145 (47)	146 (47)
Andere	44 (13)	37 (11)	23 (8)	29 (10)	70 (23)	55 (18)
Baseline CD4+ Zellzahl [pro mm ³], n (%)						
< 350	25 (8)	17 (5)	19 (7)	27 (10)	23 (7)	27 (9)

350 bis < 500	60 (18)	49 (15)	64 (23)	60 (21)	56 (18)	57 (19)
≥ 500	242 (74)	261 (80)	200 (71)	196 (69)	229 (74)	224 (73)
CDC-Kategorie zu Baseline, n (%)						
Klasse 1	242 (74)	261 (80)	200 (71)	196 (69)	229 (74)	224 (73)
Klasse 2	83 (25)	64 (20)	78 (28)	82 (29)	78 (25)	83 (27)
Klasse 3	2 (<1)	2 (<1)	5 (2)	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)
ART Vorbehandlung, n (%)						
PI + NRTI	67 (20)	60 (18)	-	-	51 (17)	54 (18)
NNRTI + NRTI	173 (53)	186 (57)	-	-	155 (50)	155 (50)
INI + NRTI	139 (43)	145 (44)	283 (100)	283 (100)	102 (33)	99 (32)
Dauer vorheriger ART-Behandlung [nur ATLAS-2M und ATLAS] [Monate], Median [Min - Max]	59,0 [8-303]	57,0 [8-243]	geplante Dauer: 20 Wochen ^b	geplante Dauer: 20 Wochen ^b	52,0 [7-222]	52,0 [7-257]
Studienabbrüche/Therapieabbrüche bis Woche 48 aus jedwedem Grund, n (%)	25 (8)	33 (10)	25 (9)	22 (8)	26 (8)	18 (6)
Studienabbrüche/Therapieabbrüche bis Woche 96 aus jedwedem Grund (nur ATLAS-2M und FLAIR), n (%)	32 (10)	39 (12)	39 (14)	30 (11)	kA	kA
Expositionsdauer (Erhaltungstherapie) bis Woche 48 [Tage], Median [Min - Max]	450 [19 - 579]	442 [19 - 582]	435,0 [3 - 551] ^c	393,0 [29 - 512]	374,0 [7 - 417] ^d	364,0 [45 - 394] ^d
Expositionsdauer (Erhaltungstherapie) bis Woche 96 (nur ATLAS-2M und FLAIR) [Tage], Median [Min - Max]	711,0 [19 - 737]	710,0 [19 - 732]	709,0 [1 - 737]	700,0 [29 - 729]	kA	kA
Abkürzungen: CAB = Cabotegravir, RPV = Rilpivirin, Q1M = einmal monatlich, ART = antiretrovirale Therapie, ABC = Abacavir, DTG = Dolutegravir, 3TC = Lamivudin, BMI = Body Mass Index, Min = Minimum, Max = Maximum, kA = keine Angabe, NRTI = Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, INI = Integraseinhibitor, PI = Proteaseinhibitor, NNRTI = Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren						
^a Subpopulation der Patienten, die nicht mit CAB + RPV vorbehandelt waren (Kollektiv entsprechend der Evidenz-Darstellungen in M4 A)						

^b Die ART-Vorbehandlung in der Studie FLAIR war für 20 Wochen (vor der Randomisierung) geplant.

^c Die Expositionsdauer für den Q1M-Arm in FLAIR ergibt sich aus dem Minimum der Dauer bis zur nominellen Visite zu Woche 52 oder (wenn nicht erreicht) dem Datum der letzten Injektion von CAB + RPV Q1M + 35 Tage

^d Die Expositionsdauer für den Q1M-Arm in ATLAS ergibt sich aus dem Minimum der Dauer bis zur nominellen Visite zu Woche 48 oder (wenn nicht erreicht) dem Datum der letzten Injektion von CAB + RPV Q1M + 35 Tage; die Visite zu Woche 52 wurde für die Expositionsdauer nicht mit einbezogen, da diese als erste Visite der einarmigen Verlängerungsphase gezählt wird.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	antiretrovirale Therapie
CAB	Cabotegravir
CAR	<i>current antiretroviral therapy</i>
DDI	<i>drug-drug interaction</i>
DTG	Dolutegravir
HAT-QoL	<i>HIV/AIDS targeted quality of life questionnaire</i>
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIVTSQ	<i>HIV Treatment Satisfaction Questionnaire</i>
INI	Integrase-Inhibitor
LA	Langwirksam (<i>long-acting</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NNRTI	Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PI	Protease-Inhibitor
PT	<i>Preferred Term</i> nach MedDRA
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Q1M	einmal monatlich (entspricht der Bezeichnung Q4W)
Q2M	alle zwei Monate (entspricht der Bezeichnung Q8W)
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RPV	Rilpivirin
RPV LA	langwirksames Rilpivirin
SGB	Sozialgesetzbuch

SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. De los Rios, P, Okoli, C, Young, B, et al. Treatment aspirations and attitudes towards innovative medications among people living with HIV in 25 countries. *Population Medicine*. 2020(2):1-13.
2. Clark, L, Chitra, K, Noone, J, et al. Medical needs for alternatives to daily oral HIV treatments in western europe. BHIVA Annual Virtual Conference; 22–24 November. 2020.
3. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Österreichische AIDS-Gesellschaft. 2020. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, Version 9 vom 03.09.2020.; Abrufbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion> [Zugriff am: 18.08.2021].
4. European AIDS Clinical Society. 2019. Guidelines Version 10.0, November 2019, Deutsch; Abrufbar unter: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.0_final_german.pdf [Zugriff am: 19.08.2021].
5. European Medicines Agency. EPAR Rekambys - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-186. Cabotegravir/Rilpivirin zur Behandlung der HIV-1 Infektion. 2020.
7. ViiV Healthcare. Zusatzanalysen der Baseline-Charakteristika, Expositionsdauer und Abbruchraten der Subpopulation der Studie ATLAS-2M (207966) - 96 Wochen Analyse. 2021.
8. ViiV Healthcare. Zusatzanalysen der Baseline-Charakteristika, Expositionsdauer und Abbruchraten der Subpopulation der Studie ATLAS-2M (207966) - 48 Wochen Analyse. 2021.
9. European Medicines Agency. Assessment Report Rekambys (EPAR). 2020.
10. Cope, S, Zhang, J, Saletan, S, et al. A process for assessing the feasibility of a network meta-analysis: a case study of everolimus in combination with hormonal therapy versus chemotherapy for advanced breast cancer. *BMC Med*. 2014;12:93.
11. Rizzardini, G, Overton, ET, Orkin, C, et al. Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials (online supplementary material). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;85(4):498-506.

5.2 Stellungnahme der Gilead Sciences GmbH

Datum	20. August 2021
Stellungnahme zu	Rilpivirin (Rekambys®)
Stellungnahme von	<i>Gilead Sciences GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

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

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die im vorliegenden Verfahren zu bewertenden Arzneimittel Rilpivirin (RPV) [5, 6] und Cabotegravir (CAB) [7, 8] umfassen die Behandlung vorbehandelter, unter ihrer aktuellen Therapie virologisch supprimierter (Viruslast <50 Kopien/mL) Patienten, die mit einem Virus infiziert sind, das keine Resistenz-assoziierten Mutationen gegen die Klasse der Nicht-Nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren und die Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI) aufweist.</p> <p>Die Substanzkombination Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid (BIC/FTC/TAF) hingegen ist wie folgt zugelassen: <i>„Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein.“</i> [9]. Damit umfasst die Zulassung von BIC/FTC/TAF sowohl nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten, sofern diese nicht mit einem Virus infiziert sind, das Resistenz-assoziierte Mutationen aufweist.</p> <p>Der Protease-Inhibitor (PI) Tipranavir ist in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angezeigt zur <i>„antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren,</i></p>	

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>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.</i>“ [10]. Die Zulassung ist also beschränkt auf mehrfach vorbehandelte Patienten, die mit einem Virus infiziert sind, das Resistenz-assoziierte Mutationen gegen mehrere Substanzen aus der Klasse der PI aufweist, und darüber hinaus dürfen für diese Patienten keine anderen antiretroviralen Behandlungsoptionen mehr verfügbar sind.</p> <p>Die Zulassung des in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zugelassenen monoklonalen Antikörpers Ibalizumab [11] umfasst ebenso wie die Zulassung des HIV-1-Attachment-Inhibitors Fostemsavir [12] die <i>„Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann“</i> und damit eine weit vorbehandelte Patientenpopulation, die sich maßgeblich von den vorbehandelten Patientenpopulationen unterscheidet, für die beispielsweise BIC/FTC/TAF oder RPV (long-acting) und CAB (long-acting) zugelassen sind.</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Für die Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen sind neben Rilpivirin grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen:</p> <p><i>Proteaseinhibitoren (PI):</i> Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir⁸, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir</p> <p><i>Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):</i> Abacavir, Didanosin², Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin², Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin</p>

⁸ In Deutschland derzeit nicht in Verkehr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die genannten Zulassungsbeispiele zeigen deutlich, dass die Population der vorbehandelten Patienten aus einer Vielzahl verschiedener Teilpopulationen mit unterschiedlichen Charakteristika und vor allem unterschiedlichen verbleibenden antiretroviralen Therapieoptionen besteht, wodurch sich verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) ergeben. Entsprechend wird als zVT für die Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten im Rahmen der frühen Nutzenbewertung keine substanzspezifizierte Therapie, sondern in der Regel die „(patienten)individuelle antiretrovirale Therapie [...]“ festgelegt.</p> <p>Während die Festlegung einer patientenindividualisierten zVT für die vorbehandelte Patientenpopulation medizinisch und inhaltlich grundsätzlich unstrittig ist, stellt sich die Frage, ob diese nicht je nach zugelassenem Anwendungsgebiet zu ergänzen, respektive zu modifizieren ist, um die tatsächliche Zulassungspopulation des zu bewertenden Arzneimittels, das teilweise nur eine Teilpopulation der vorbehandelten Patientenpopulation darstellt, sachgerecht abzubilden.</p>	<p><i>Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):</i> Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Doravirin</p> <p><i>Integrase-Inhibitoren (INI):</i> Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir, Bictegravir, Cabotegravir</p> <p><i>Andere antivirale Mittel:</i> Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor), Ibalizumab und Fostemsavir (Post-Attachment-Inhibitoren)</p> <p><i>Andere therapeutische Mittel:</i> Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>zu 3. Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V:</p> <p>Fostemsavir vom 16.09.2021</p> <p>Dolutegravir (nAWG) vom 15.07.2021</p> <p>Ibalizumab vom 18. Februar 2021</p> <p>Cobicistat vom 01. Oktober 2020</p> <p>Dolutegravir/Lamivudin vom 6. Februar 2020</p> <p>Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil vom 4. Juli 2019</p> <p>Doravirin vom 4. Juli 2019</p> <p>Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid vom 20.12.2018</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>So hat der Gemeinsame Bundesausschuss die zVT im Verfahren zu dem INI Dolutegravir (DTG) [13] für die vorbehandelte Patientenpopulation unterteilt in</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt, und • die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt, <p>und für die beiden Teilpopulationen unterschiedliche zVT festgelegt. Während die zVT für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit INI als nachrangiger Therapieoption die <i>„Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“</i> festgelegt wurde, war die zVT für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelte Erwachsenen mit INI als erster Therapieoption <i>„Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n)</i></p>	<p>Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018</p> <p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) vom 5. Juli 2018</p> <p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) vom 3. Mai 2018</p> <p>Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. März 2018</p> <p>Dolutegravir (nAWG) vom 21. September 2017</p> <p>Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid vom 5. Januar 2017</p> <p>Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 3. November 2016</p> <p>Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016</p> <p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. Juni 2016</p> <p>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015</p> <p>Cobicistat vom 18. September 2014</p> <p>Dolutegravir vom 7. August 2014</p> <p>Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014</p> <p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil vom 5. Dezember 2013</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“.</i> Da im Vergleichsarm in der vom pharmazeutischen Unternehmer für diese Teilpopulation vorgelegten Studie Raltegravir eingesetzt wurde, war die Studie nutzenbewertungsrelevant und es konnte schlussendlich für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt, ein Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass die Umsetzung der zVT <i>„(patienten)individuelle antiretrovirale Therapie [...]“</i> per se eine methodische Herausforderung im Hinblick auf ihre Abbildung und Umsetzung in einer klinischen Studie darstellt, ist zu überlegen, inwieweit die vorbehandelte, sehr heterogene Patientenpopulation gemäß der jeweiligen Zulassung in Teilpopulationen unterteilt und die zVT entsprechend adaptiert werden kann. Zwar hat sich die zVT der <i>„individuellen antiretroviralen Therapie [...]“</i> hinsichtlich ihrer</p>	<p>Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil vom 5. Juli 2012 Rilpivirin vom 5. Juli 2012</p> <p>zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene Erwachsene mit HIV-1 ergab die Evidenzrecherche, dass nach einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Nebenwirkungen) eine patientenindividuelle, mit dem Patienten/ der Patientin abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Eine definierte Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Spezifizierung und Konkretisierung über die Jahre verändert ⁷ , dies allerdings ohne Auswirkungen auf die Möglichkeiten der Umsetzung, wie am Beispiel DTG gezeigt.	grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen als zweckmäßig anzusehen. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

⁷ BIC/FTC/TAF: *Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.*

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

Cabotegravir, resp. Rilpivirin: *Patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und gegebenenfalls von Nebenwirkungen.*

Referenz: www.g-ba.de

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

- [1] Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2020 Oct 27;324(16):1651-69.
- [2] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 9. 3. September 2020.
- [3] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 10.1 October 2020.
- [4] European Medicines Agency. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection EMEA/CPMP/EWP/633/02; Rev 3. 2016.
- [5] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant® 25 mg Filmtabletten (Ralpivirin). Stand der Information: Dezember 2019.
- [6] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Rekambys® 600 mg und 900 mg Depot-Injektionssuspension (Ralpivirin). Stand der Information: Februar 2021.
- [7] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 30 mg Filmtabletten (Cabotegravir). Stand der Information: Juni 2021.
- [8] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 400 mg und 600 mg Depot-Injektionssuspension (Cabotegravir). Stand der Information: Juni 2021.
- [9] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Biktarvy® 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Mai 2021.
- [10] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus® 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: Juli 2020.
- [11] Theratechnologies Europe Limited. Fachinformation Trogarzo 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ibalizumab). Stand der Information: Januar 2021.
- [12] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Rukobia 600 mg Retardtabletten (Fostemsavir). Stand der Information: März 2021.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.

5.3 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	23.08.2021
Stellungnahme zu	Rilpivirin/Rekambys®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Rilpivirin-Injektion wird in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind, ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.</p> <p>Unter 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bewertet das IQWiG das Vorgehen des pU zur Ableitung zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als insgesamt rechnerisch nachvollziehbar, jedoch ist diese aufgrund einer Unterschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Resistenzen überschätzt.</p> <p>Das IQWiG verweist als Begründung auf die ClinSurv-Resistenzstudie, welcher zu entnehmen ist, dass jeweils 6,7 % und 35,6 % der therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten erworbene Resistenzen gegenüber INI bzw. NNRTI haben.</p> <p>Da die ClinSurv-Resistenzstudie epidemiologische Daten zur Resistenzsituation zwischen den Jahren 2001 und 2011 berichtet und über die dort erfasste Zeit bereits einen Rückgang der erworbenen Resistenzen beschreibt, könne diese Angabe eine Überschätzung der heutigen Situation darstellen.</p>	<p>Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut geht der pharmazeutische Unternehmer von 74 100 (95%-KI: 70 600 bis 77 500)⁹ Patientinnen und Patienten mit stabiler antiretroviraler Therapie (ART) aus. Der pharmazeutische Unternehmer grenzt diejenigen Patientinnen und Patienten ab, die Resistenzen gegenüber INI (0,2%) oder NNRTI (7,8%) aufweisen. Hierbei berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich übertragene Resistenzen. Unter der Annahme, dass ca. 87,81 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 59 900 Patientinnen und Patienten für die Gabe von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir in Betracht.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt</p>

⁹ Robert Koch-Institut. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland- Stand Ende 2019. Epidemiologisches Bulletin 2020; 48

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Demnach ist aus Sicht von MSD die Relevanz einer möglichen Unterschätzung bei der Berechnung der Resistenzen als vernachlässigbar einzustufen.	aufgrund einer Unterschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Resistenzen überschätzt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) e.V.

Datum	23.08.2021
Stellungnahme zu	Cabotegravir (Vocabria) / Rilpivirin (Rekambys) A21-47 / A21-48
Stellungnahme von	Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) e.V. Grindelallee 35 20146 Hamburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Boesecke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Schlussfolgerung des IQWiG, dass für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, um einen Zusatznutzen von Cabotegravir + Rilpivirin Q2M im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, da die fehlenden Angaben zu den krankheitsspezifischen Patientencharakteristika in der Studie ATLAS-2M keine Ähnlichkeitsprüfung zulassen und damit der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Cabotegravir + Rilpivirin Q2M im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verwertbar ist, halten wir für nachvollziehbar.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers für Patientinnen und Patienten ohne medizinisch notwendige Umstellungsindikation ein adjustierter indirekter Vergleich der Studien ATLAS-2M und FLAIR für das Q2M-Behandlungsschema gegenüber einer individuellen ART über den Brückenkomparator Rilpivirin + Cabotegravir Q1M vorgelegt.</p> <p>Der für das Q2M-Behandlungsschema im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund methodischer Mängel (z.B. fehlende Ähnlichkeitsprüfung, fehlende Angaben zu krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Durchführung einer Ähnlichkeitsprüfung ist eine grundsätzliche Voraussetzung für die Anerkennung eines indirekten Vergleiches, sodass diese bereits mit dem Dossier hätte eingereicht werden müssen.</p> <p>Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit medizinisch notwendiger Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) liegen keine Daten vor.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Ein Zusatznutzen von Rilpivirin in Kombination mit</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Boesecke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.
<p>Mit der Zulassung dieser HIV-Kombinationstherapie kann allerdings erstmalig eine antiretrovirale Therapie (ART) komplett parenteral (nämlich intramuskulär) erfolgen. Bisher gab es nur subkutan bzw. intravenös zu verabreichende Einzelsubstanzen – für mehrfach vorbehandelte und oft virologisch nicht voll suppressierte Patient*innen und immer zusätzlich zu einer oralen ART. Daher sehen wir in der i.m.-Kombination aus Cabotegravir und Rilpivirin prinzipiell einen zusätzlichen Nutzen im Behandlungsalltag, um für alle Betroffenen eine individualisierte ART-Therapie entsprechend der Leitlinie der DAIG zu ermöglichen¹.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Zum einen kann diese Kombination bei Patient*innen mit Schluckstörungen, gastrointestinalen Resorptionstörungen bzw. Unverträglichkeiten und Therapiemüdigkeit nach zum Teil jahrzehntelanger oraler ART gut zum Einsatz kommen.</p> <p>Zum anderen ermöglicht die nicht in Form von Tabletten sichtbare, intramuskuläre ART ein HIV-Stigma freieres Leben. Es findet durch die wegfallende tägliche Tabletteneinnahme keine tägliche visuelle Erinnerung des/r Patient*in an die chronische HIV-Infektion statt. Auch das soziale Umfeld kann deutlich weniger durch zufällig aufgefundene ART-Medikamente Rückschlüsse auf eine vorhandene HIV-Infektion schließen.</p> <p>Beide o.g. Bereiche wiegen in Patient*innenbefragungen – einschließlich der in den im pU Dossier berichteten Studien</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Boesecke

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verwendeten Proband*innenfragebögen – schwer und sind damit bereits jetzt schon ein fester Bestandteil einer jeden HIV-Sprechstunde. Dort lässt sich in den letzten Jahren eine deutlich zunehmende Nachfrage nach länger wirksamer, nicht-tablettenbasierter HIV-Therapie beobachten, die sich mittlerweile auch in den aktuell laufenden und geplanten Phase I-III ART Studien wider, in denen zunehmend lang wirksame HIV-Therapeutika untersucht werden – neben intramuskulären Applikationsformen auch subkutan zu verabreichende Präparate und Implantate.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Boesecke

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 5, Zeile 1 ff.	<p>Anmerkung: Wir stimmen der Einschätzung des IQWiG zu. Alle drei genannten Studien haben zum primären Endpunkt Woche 48 Daten generiert, sie sollten daher auch berücksichtigt werden. Insbesondere, da zum einen die ART im Kontrollarm der ATLAS Studie nicht auf eine Fixdosiskombination wie in der FLAIR Studie beschränkt war und zum anderen ATLAS einen Therapiewechsel bei vorbehandelten Patienten untersucht und damit das klinische Einsatzgebiet der Kombination im Sinne der Zulassung besser abbildet als die therapienaiven Studie FLAIR.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: -</p>	<p>Der für das Q2M-Behandlungsschema im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund methodischer Mängel (z.B. fehlende Ähnlichkeitsprüfung, fehlende Angaben zu krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Durchführung einer Ähnlichkeitsprüfung ist eine grundsätzliche Voraussetzung für die Anerkennung eines indirekten Vergleiches, sodass diese bereits mit dem Dossier hätte eingereicht werden müssen.</p> <p>Für das Q1M-Behandlungsschema zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden potenziell für die Nutzenbewertung geeigneten RCTs FLAIR und ATLAS (Ralpivirin + Cabotegravir Q1M vs. individuelle ART, 48 Wochen) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, obwohl diese für das Q1M-Behandlungsschema zur Verfügung standen.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Ralpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Boesecke

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		geeignet gewesen wären. Ein Zusatznutzen von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.
Seite 24, Zeile 11 ff. Und Seite 25, Zeile 6	Anmerkung: Formal würden wir die 20-wöchige orale Induktionsphase in der FLAIR Studie nicht als Vortherapie bezeichnen. In FLAIR wurden nur HIV-therapienaive, also nicht vorbehandelte Patient*innen eingeschlossen. Vortherapie bzw. Vorbehandlung bezieht sich in der Regel immer auf den Zeitraum vor Screening/Studieneinschluss. Die Induktionsphase ist ja bereits Teil des Studienprotokolls. Vorgeschlagene Änderung: Entsprechende Änderung.	Bei der Studie FLAIR handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die Rilpivirin + Cabotegravir Q1M im Vergleich zu Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (ABC/DTG/3TC) untersucht. In die Studie wurden therapienaive Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion (HIV-1-RNA ≥ 1000 Kopien/ml) eingeschlossen, die vor der Randomisierung für 20 Wochen eine Therapie mit ABC/DTG/3TC erhielten. Nach einer 16-wöchigen Behandlung mit ABC/DTG/3TC mussten die Patientinnen und Patienten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) sein, um nach weiteren 4 Wochen auf einen der beiden Behandlungsarme (Rilpivirin + Cabotegravir Q1M oder ABC/DTG/3TC) randomisiert zu werden. Insgesamt wurden 566 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (N = 283) oder den Vergleichsarm (N = 283) randomisiert.

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Boesecke

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 27, Tab. 10 Und Seite 30, Zeile 5	<p>Anmerkung: Auch wir halten den Anteil von über 34% der GKV-Versicherten mit einer Umstellungsindikation für hinterfragenswert, da dieser sich in nicht im Behandlungsalltag widerspiegelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: -</p>	<p>Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert Koch-Institut geht der pharmazeutische Unternehmer von 74 100 (95%-KI: 70 600 bis 77 500)¹⁰ Patientinnen und Patienten mit stabiler antiretroviraler Therapie (ART) aus. Der pharmazeutische Unternehmer grenzt diejenigen Patientinnen und Patienten ab, die Resistenzen gegenüber INI (0,2%) oder NNRTI (7,8%) aufweisen. Hierbei berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer ausschließlich übertragene Resistenzen. Unter der Annahme, dass ca. 87,81 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 59 900 Patientinnen und Patienten für die Gabe von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir in Betracht.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt aufgrund einer Unterschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Resistenzen überschätzt.</p>

¹⁰ Robert Koch-Institut. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland- Stand Ende 2019. Epidemiologisches Bulletin 2020; 48

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Boesecke

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 30, Zeile 28	Anmerkung: Die vom pU angegebene Kombination von Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin ist u.E. nicht nachvollziehbar. Maraviroc wird nur sehr selten eingesetzt und nicht in der alleinigen Kombination mit Abacavir und Emtricitabin. Vorgeschlagene Änderung: Entsprechende Änderung.	Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Kombinationstherapien dargestellt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin).

Literaturverzeichnis

1. <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion>

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

Datum	23.8.2021
Stellungnahme zu	Rilpivirin (Rekambys®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. August 2021 eine von IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Rilpivirin (Rekambys) von ViiV Healthcare GmbH veröffentlicht.</p> <p>Rilpivirin (Rekambys) wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie lautet: eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und ggf. von Nebenwirkungen. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Daten aus indirekten Vergleichen werden als nicht verwertbar eingestuft.</p> <p>Der Hersteller betrachtet im Dossier nur die zweimonatliche Applikation (Q2M), da nur sie in Verkehr gebracht worden sei und beansprucht hierfür einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsschemata Q1M und Q2M</p> <p>Das IQWiG bemängelt in seiner Bewertung, dass das Q1M-Behandlungsschema im Dossier nicht bearbeitet wurde. Die Fragestellung der Nutzenbewertung umfasse laut IQWiG die Bewertung des vollständigen Anwendungsgebiets von Cabotegravir + Rilpivirin. Festzustellen ist jedoch, dass Die Q1M-Applikation in Deutschland nicht in den Verkehr gebracht wurde. Es ist daher zu hinterfragen, ob diese Teilfragestellung von der AMNOG-Nutzenbewertung umfasst, da sie damit nicht erstattungsfähig zulasten der GKV ist.</p>	<p>Der für das Q2M-Behandlungsschema im Dossier vorgelegte indirekte Vergleich kann aufgrund methodischer Mängel (z.B. fehlende Ähnlichkeitsprüfung, fehlende Angaben zu krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Durchführung einer Ähnlichkeitsprüfung ist eine grundsätzliche Voraussetzung für die Anerkennung eines indirekten Vergleiches, sodass diese bereits mit dem Dossier hätte eingereicht werden müssen.</p> <p>Für das Q1M-Behandlungsschema zieht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der beiden potenziell für die Nutzenbewertung geeigneten RCTs FLAIR und ATLAS (Rilpivirin + Cabotegravir Q1M vs. individuelle ART, 48 Wochen) nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, obwohl diese für das Q1M-Behandlungsschema zur Verfügung standen.</p> <p>Insgesamt wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären. Ein Zusatznutzen von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Rilpivirin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin - Videokonferenz -
am 6. September 2021
von 12:00 Uhr bis 12:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Ingenhaag

Frau Scherzer

Frau Stryewski

Herr Dr. Dr. Banik

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

Frau Dransfeld

Herr Grüneberg

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

Herr Dr. Pelz

Frau Walz

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

Herr Dr. PD Boesecke

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist 12 Uhr; somit können wir fortfahren. Seien Sie herzlich willkommen in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir haben heute wieder unseren Anhörungsmontag.

Wir haben es jetzt mit einem Spiegelverfahren zu tun, also mit zwei Dossiers, zum einen D-645 und zum anderen D-680, Cabotegravir und Rilpivirin in Kombination zur Behandlung von HIV-1 bei Erwachsenen. Wir haben eine Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juli 2021, die Basis der Stellungnahmen und auch Basis des heutigen Anhörungsverfahrens ist. Dazu hat zum einen ViiV Healthcare GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, der beide Wirkstoffe herstellt, Stellung genommen. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben MSD Sharp & Dohme GmbH und Gilead Sciences GmbH eine Stellungnahme abgegeben, dann die Deutsche AIDS-Gesellschaft und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss, weil wir auch hier wieder Wortprotokoll führen, zunächst die Anwesenheit feststellen, damit dies entsprechend im Protokoll vermerkt ist. Für ViiV Healthcare, also den pharmazeutischen Unternehmer, müssten Herr Dr. Ingenhaag, Frau Stryewski, Frau Scherzer und Herr Dr. Banik anwesend sein – jawohl –, für Gilead Frau Dransfeld und Herr Grüneberg – ja –, dann Herr Dr. Pelz und Frau Walz für MSD – jawohl. Jetzt frage ich nach Herrn Privatdozent Dr. Boesecke für die Deutsche AIDS-Gesellschaft; er hat gerade noch gefehlt. Ist er mittlerweile da? – Da mache ich mal ein Fragezeichen. Es wäre schade, wenn er nicht mehr käme; er hatte sich angemeldet. Außerdem ist Herr Dr. Rasch vom vfa anwesend. – Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht in die wesentlichen Punkte zum Wirkstoff oder zur Kombination und zur Dossierbewertung einzuführen. Anschließend werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das? – Herr Ingenhaag, bitte.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Als Erstes stelle ich uns kurz vor. Für ViiV Healthcare sind anwesend Jenny Scherzer für den Bereich Medizin, Nadine Stryewski für den Bereich Marktzugang und Dr. Dr. Norbert Banik für den Bereich Biostatistik und Epidemiologie. Mein Name ist Michael Ingenhaag; ich leite den Bereich Marktzugang.

Wir freuen uns, uns heute mit Ihnen zur Nutzenbewertung der Wirkstoffe Cabotegravir, Handelsname Vocabria, und Rilpivirin-Injektion, Handelsname Rekambys, auszutauschen. Beide Wirkstoffe werden in offener Kombination im Rahmen eines Therapieregimes bei vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion eingesetzt, die stabil virologisch supprimiert sind. Die Zulassung umfasst sowohl das Therapieregime mit monatlicher als auch das mit zweimonatlicher Injektion. In Deutschland wie auch in Europa wird jedoch nur das Therapieregime mit zweimonatlicher Injektion in Verkehr gebracht. Daher wurde auch im Rahmen der Nutzenbewertung das zweimonatliche Therapieregime betrachtet.

Das Besondere an Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion ist, dass es sich hierbei um das erste vollständige langwirksame Therapieregime im Bereich HIV handelt. Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion werden nach einer Einleitungsphase lediglich alle zwei Monate intramuskulär injiziert. Die Injektionen erfolgen dabei durch medizinisches Fachpersonal. Die für einige Patientinnen und Patienten oftmals belastende tägliche Tabletteneinnahme wird somit überflüssig. Damit stellt Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion für Patientinnen und Patienten eine wichtige zusätzliche Therapieoption dar.

Zu den Details der frühen Nutzenbewertung möchte ich nun gerne an meine Kollegin Jenny Scherzer übergeben, falls das für Sie, Herr Professor Hecken, in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kein Problem. – Sie haben das Wort, Frau Scherzer.

Frau Scherzer (ViiV): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich werde auf zwei Punkte eingehen. Zunächst werde ich den therapeutischen Bedarf für das langwirksame Therapieregime aus Cabotegravir und Rilpivirin zur Behandlung der HIV-Infektion aufzeigen. Als Zweites werde ich die dem Dossier zugrunde liegenden Daten darstellen.

Als Erstes zum therapeutischen Bedarf für das langwirksame Therapieregime im Bereich HIV. In der Behandlung von HIV wurde in den letzten Jahren ein sehr hoher Therapiestandard erreicht, sowohl in Bezug auf virologische Wirksamkeit als auch in der Vielzahl an Therapieoptionen. Diese antiretroviralen Therapien müssen jedoch in der Regel täglich oral in Form von Tabletten eingenommen werden, um einen langfristigen Therapieerfolg zu ermöglichen. Daher existiert trotz des hohen Therapiestandards weiterhin ein ungedeckter therapeutischer Bedarf in der HIV-Therapie. Dieser beruht insbesondere auf HIV-spezifischen Herausforderungen im persönlichen und beruflichen Alltag der Patientinnen und Patienten; denn auch in Deutschland sind diese aufgrund ihrer Erkrankung weiterhin Diskriminierung und Stigmatisierung ausgesetzt. Nur ein sehr geringer Teil geht komplett offen mit ihrer Erkrankung um. Auch Selbststigmatisierung spielt für manche eine große Rolle.

Im Rahmen zweier Studien, der Positive Perspectives II und der EU Unmet Needs Study, zeigte sich, dass die tägliche orale Tabletteneinnahme für manche Patientinnen und Patienten mit HIV-spezifischen Herausforderungen einhergeht. Zusammengefasst handelt es sich dabei vor allem um folgende Herausforderungen, die mit dieser langwirksamen Therapie erstmals adressiert werden können. Das ist zum einen die tägliche Erinnerung an die HIV-Erkrankung und alle damit eventuell verbundenen negativen Gefühle, Erinnerungen sowie Selbststigmatisierung, aber auch die tägliche Sorge, eine Tabletteneinnahme vergessen zu können. Zum anderen geht es um Herausforderungen vor allem in Bezug auf das Verstecken von Tabletten auf Reisen oder im Alltag aus Angst um die ungewollte Offenlegung des HIV-Status, zum Beispiel vor der Familie oder Arbeitskollegen. So berichteten einige HIV-Patientinnen und -Patienten, sie befürchteten sogar den Verlust ihres Arbeitsplatzes oder Ausgrenzung durch Familie und Freunde, wenn ihr HIV-Status durch die Entdeckung der Pillendose offengelegt würde.

Neben diesen HIV-spezifischen Herausforderungen gibt es auch rein medizinische Konstellationen, die die tägliche orale Einnahme der Therapie stark erschweren können. Zu nennen sind hier beispielsweise Malabsorption, Schluckbeschwerden oder gastrointestinale Nebenwirkungen. Von solchen rein klinischen Herausforderungen sind circa 10 bis 15 Prozent der HIV-Patientinnen und -Patienten betroffen. Auf Basis dieser Herausforderung ist es nicht verwunderlich, dass HIV-Patientinnen und -Patienten in Deutschland einen der stärksten ungedeckten therapeutischen Bedarfe in der Entwicklung langwirksamer Therapieregime sehen.

Als erstes langwirksames Therapieregime in der HIV-Therapie adressiert Cabotegravir und Rilpivirin diesen Bedarf und macht so die für manche Patientinnen und Patienten als belastend empfundene tägliche Tabletteneinnahme überflüssig. Daneben hat die intramuskuläre Applikation den Vorteil, dass die Substanzen aus dem Muskel systemisch absorbiert werden. Der Gastrointestinaltrakt wird damit komplett umgangen; so werden dort ablaufende Arzneimittelinteraktionen vermieden. Außerdem tritt eine Unabhängigkeit von Mahlzeiten ein. Neben dem Wegfall der täglichen Tabletteneinnahme sind dies zusätzliche relevante Vorteile des Therapieregimes.

Im zweiten Teil werde ich nun auf die dem Dossier zugrunde liegenden Daten eingehen. Die Zulassung des Therapieregimes beruht auf den folgenden Studien, welche auch im Dossier dargestellt werden: auf den Studien ATLAS und FLAIR, die das monatliche Therapieregime aus Cabotegravir und Rilpivirin mit der zVT vergleichen, sowie auf der Studie ATLAS-2M, welche das zweimonatliche Therapieregime mit der monatlichen Gabe vergleicht. Da keine randomisierte klinische Studie vorliegt, in der die zweimonatliche Dosierung direkt mit der zVT verglichen wird, wurden im Dossier zwei indirekte Vergleiche über 96 und 48 Wochen durchgeführt, die die zu bewertende zweimonatliche Dosierung mit der zVT vergleichen. Diese im Dossier dargestellten indirekten Vergleiche zeigen bezüglich der Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils eine Gleichwertigkeit gegenüber der zVT. Zudem zeigte sich vor allem für die zweimonatliche Dosierung ein Anstieg der Therapiezufriedenheit.

Gerne möchte ich nun noch einmal die wichtigsten Punkte zusammenfassen. Trotz eines hohen Therapiestandards besteht weiterhin ein ungedeckter therapeutischer Bedarf in der HIV-Therapie, der für manche Patientinnen und Patienten mit der täglichen Tabletteneinnahme einhergeht. Dies sind einerseits HIV-spezifische Herausforderungen wie die Angst vor Diskriminierung und Stigmatisierung und andererseits rein klinische Herausforderungen, zum Beispiel Schluckbeschwerden. Cabotegravir und Rilpivirin sind das erste vollständige langwirksame Therapieregime im Bereich HIV und bieten für diese Patientinnen und Patienten eine wichtige Therapieoption. Das Therapieregime zeigt in den vorgelegten indirekten Vergleichen Vorteile hinsichtlich Therapiezufriedenheit bei gleichwertiger Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber der zVT.

In der Gesamtschau bieten Cabotegravir und Rilpivirin patientenrelevante Vorteile, die sich aus der parenteralen Darreichungsform und der zweimonatlichen Applikation ergeben. Daher wird von ViiV Healthcare für Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen beansprucht. – Vielen Dank. Gerne stehen wir Ihnen jetzt für Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Scherzer und auch Herr Ingenhaag. – Ich kann zum einen feststellen, dass Herr Privatdozent Dr. Boesecke für die Deutsche AIDS-Gesellschaft seit 12:07 Uhr zugeschaltet ist. Ich würde auch gern die erste Frage an Herrn Boesecke stellen, bevor wir dann in die allgemeine Frage-und-Antwort-Runde eintreten.

Herr Boesecke, Sie hatten auch in der Stellungnahme ausgeführt, dass die erste komplett parenterale Therapieoption ein HIV-stigmafreieres Leben ermögliche und für Patienten mit Schluckstörungen, gastrointestinalen Resorptionsstörungen etc. pp. doch sicherlich zum Einsatz kommen könne. Das hat der pharmazeutische Unternehmer soeben auch als sehr großen Vorteil dargestellt. Zudem habe ich Ihrer Stellungnahme aber entnommen, dass Sie doch ein bisschen kritisch auf die Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M geschaut hatten. Vielleicht können Sie uns einfach einmal eine Einschätzung geben, wie aus Sicht der Deutschen AIDS-Gesellschaft der Stellenwert der jetzt hier zur Bewertung anstehenden parenteralen Therapieoption in dieser Kombination einzuschätzen ist und wo Sie einen Zusatznutzen sehen oder auch nicht.

Herr PD Dr. Boesecke (DAIG): Herzlichen Dank. – Ich entschuldige mich für das Zuspätkommen. Ich bin an den diversen Firewalls der Uniklinik Bonn gescheitert, habe es aber nach mehr als zehnjähriger Betriebszugehörigkeit geschafft, mich auch wieder daran vorbeizubewegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da sind Sie mir gegenüber im Vorteil. Ich wollte am Samstagnachmittag ins Büro, um mir etwas auszudrucken, weil das ein dickeres Dokument war. Ich bin gar nicht oben hineingekommen, weil der Zugang nicht funktioniert hat. Also, es war nicht mal die Firewall. Also, stell dir vor, du stehst vor deinem Büro, möchtest arbeiten, aber kommst nicht hinein. – Bitte.

Herr PD Dr. Boesecke (DAIG): Ich danke sehr für die Einladung. – Die HIV-Behandler sehen tatsächlich mit der hier jetzt anstehenden Therapie einen in der Sprechstunde beobachtbaren Bedarf gedeckt; Sie führten es gerade schon aus. Wir haben einen nicht irrelevanten Anteil an Patienten, die nach Jahren bis Jahrzehnten der oralen Therapie eine Therapiemüdigkeit entwickeln. Das Diagnosealter bei einer HIV-Infektion ist in Deutschland im Schnitt in den 30er-Lebensjahren. Das heißt, Sie haben hier Patienten vor sich, die jahrzehntelang eine Therapie einnehmen müssen. Das ist anders als bei Hypertonikern oder bei chronischen Tumorerkrankungen, die ja deutlich später kommen, 10, 20, 30 Jahre später.

In der Tat gibt es trotz virologisch guter Wirksamkeit auch Unverträglichkeiten. Viele Patienten nehmen natürlich diese Tabletten ein, weil einfach nichts anderes da ist, um virologisch gut supprimiert zu sein, dies aber mit dem Nachteil, dass es im Magen-Darm-Trakt, im Magenbereich, dauerhaft chronische Unverträglichkeiten gibt, die eben in Kauf genommen werden, weil natürlich niemand mehr an AIDS sterben möchte.

Der Bedarf ist in den letzten Jahren in der Sprechstunde, so finden wir, gestiegen. Es gibt gehäuft Nachfragen nach anderen Darreichungsformen. Bisher haben wir mit dem Fuzeon ja nur für sehr schwer vortherapierte Patienten eine subkutane Formulierung und mit den neulich diskutierten intravenösen Infusionen auch nur additive Therapien für Patienten, die eigentlich schon sehr viel bzw. austherapiert sind. Hier steht jetzt tatsächlich in der Behandlung sowohl für die Patienten als auch für uns eine Zeitenwende an, wenn Sie so wollen – das kann man ein bisschen mit der Einführung der Integrasehemmer 2007 vergleichen –, weil wir doch hier erstmalig auch bei Patienten auf einer Erstlinientherapie auf eine vollkommen nicht mehr orale HIV-Therapie umstellen können.

Der eine Aspekt – das habe ich gerade ausgeführt – bezieht sich auf die Unverträglichkeiten, der andere betrifft die Lebensführung und das Stigma, was mit HIV immer noch verbunden ist. Das ist etwas anderes als eine Schilddrüsenerkrankung oder ein Diabetes Mellitus. Sie können sich vorstellen, HIV-Tabletten können Sie nicht ohne Weiteres so herumstehen lassen. Wie wollen Sie Ihren heranwachsenden Kindern erklären, was für eine Pille da im Küchenschrank steht, wo wollen Sie die abschließen? Das macht bei Reisen Schwierigkeiten, das macht in WGs, in Gruppenunterkünften, bei Flüchtlingen große, große Probleme.

Diese Probleme umgehen Sie, wenn Sie Ihre intramuskulär zu verabreichende Therapie immer mit an Bord haben und dann eben alle acht Wochen zur Auffrischung vorbeikommen müssen. Da ist natürlich nicht für jeden Patienten etwas, völlig klar. Aber es gibt doch einen Bedarf von Menschen, die gerne die eine Tablette am Tag loswerden möchten, um ihre Therapie intramuskulär zu bekommen.

Ich habe die Zeitenwende angedeutet. Das ist ja erst die erste Runde an Therapeutika, die im HIV-Bereich parenteral eingesetzt werden. Es gibt viele Phase I- bis Phase-III-Studien mit subkutan zu applizierenden Substanzen, die demnächst anstehen, oder sogar mit Implantaten. Das heißt, wir werden uns in den nächsten Jahren bis Jahrzehnten im HIV-Bereich tatsächlich etwas weg von den oralen Therapien hin zu parenteralen Therapieformen bewegen. Da macht die Substanzkombination, deren Einzelsubstanzen ja schon lange erprobt sind, durchaus Sinn: Das Rilpivirin setzen wir schon sehr lange im klinischen Alltag ein, und das Cabotegravir ist pharmakologisch sehr verwandt mit dem Bictegravir und dem Dolutegravir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Boesecke. – Jetzt habe ich Frau Hager, GKV-SV, dann Frau Bickel, KBV, und Frau Teupen, Patientenvertretung. – Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Vielen Dank. – Herr Boesecke, ich habe gleich zu zwei Punkten, die Sie angesprochen haben, Rückfragen an Sie. Zum einen sagten Sie, dass das Therapieregime insbesondere für Patientinnen und Patienten mit Therapiemüdigkeit infrage kommt. Der EPAR weist ziemlich eindeutig darauf hin, dass das Therapieregime nicht für Patienten empfohlen

wird, die mit der Therapieadhärenz ein Problem haben. Wie schätzen Sie das in der Praxis ein? Wie häufig werden durch diese sehr langen Therapieintervalle möglicherweise zusätzliche Probleme mit Therapieadhärenz auftreten? Wie schätzen Sie demzufolge auch das Risiko für eine Resistenzbildung hier ein?

Die andere Frage bezieht sich auf die von Ihnen angesprochenen Patientinnen und Patienten mit Unverträglichkeiten, die nach Alternativen suchen: Wie groß schätzen Sie diese Population im hier betrachteten Anwendungsgebiet ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Herr Boesecke, bitte.

Herr PD Dr. Boesecke (DAIG): Erstens. Das Thema Adhärenz ist in der Tat wichtig; das ist im HIV-Bereich schon immer wichtig gewesen. Unsere Patienten machen, wenn Sie so wollen, einen sehr guten Job, weil sie in über 95 Prozent der Fälle ihre Tabletten einnehmen. Das ist mehr, als der kardiologische Kollege von seinen Patienten im Durchschnitt erwarten darf.

Man darf aber nicht vergessen, dass bei unterschiedlichen Darreichungsformen die Adhärenz natürlich auch unterschiedlich ist. Jemand, der bei einer oralen Therapie andeutet, dass er therapiemüde werden könnte – noch nicht ist, aber werden könnte; und das sind ja Signale, die wir auffangen müssen, um die Resistenzentwicklung idealerweise zu verhindern –, der wird natürlich unter oraler Therapie eine Adhärenzverschlechterung erfahren, die mit der Umstellung auf die intramuskuläre Gabe so nicht mehr der Fall sein wird, weil eben eine andere Darreichung der HIV-Therapie erfolgt.

Resistenzentwicklung ist bei allen HIV-Therapien ein Problem; das wird natürlich auch bei den i.m.- Substanzen so bleiben. Wer sozusagen nicht nach- oder auffüllt – egal, ob sie jetzt eine Tablette nehmen oder sich sozusagen ihre Spritze verpassen –, hat natürlich prinzipiell das Risiko einer Resistenzentwicklung. Aber in den letzten Jahren bis Jahrzehnten haben wir doch gesehen, dass das ein vernachlässigbarer Anteil an Patienten ist, wie wir in den Vorbesprechungen bei den Salvage-Therapien auch erlebt haben. Der Markt an Patienten, um die es hier geht, ist sehr, sehr klein. Pro Fachabteilung kann man die Patienten eigentlich an einer Hand abzählen. Gott sei Dank hat das in den letzten Jahren durch die potenten Medikamente – auch hier bei der i.m.-Verabreichung ist ja mit Cabotegravir ein Integrasehemmer dabei, die eine hohe Resistenzbarriere haben – zunehmend weniger ein Problem in der Versorgung dargestellt.

Zweitens zur Unverträglichkeit. Da waren vom Unternehmen, glaube ich, knapp über 30 Prozent an HIV-Patienten ausgeworfen, die das deutschlandweit betreffen könnte. Meines Erachtens ist das ein bisschen vom Behandlerschwerpunkt abhängig. Wenn Sie in einer HIV-Schwerpunktpraxis tätig sind, mag die Zahl etwas niedriger sein, als wenn Sie in der Universitätsambulanz arbeiten, Institutionen, die traditionell eher sozusagen komplexere Patienten anziehen. Ich kann Ihnen keine Prozentzahl so richtig sagen.

Man darf nicht denken, dass sich Unverträglichkeiten in virologisches Versagen ummünzen. Also, mit Sicherheit ist es nicht so, dass ein Drittel unserer Patienten virologisch nicht gut kontrolliert ist. Das stimmt sicherlich nicht. Aber eine Unverträglichkeit spiegelt sich nicht gleich im virologischen Versagen wider, weil eben unsere Patienten sehr, sehr gewillt sind, mit viel Mühe und Einsatz ihre Therapie unbedingt zu nehmen, um eben mit der Viruslast unter der Nachweisgrenze zu sein. Das ist ja der harte Endpunkt, den wir jedes Mal bei einem klinischen Besuch besprechen, wobei es auch immer für Aufruhr und Unruhe sorgt, wenn das eben mal nicht der Fall ist, sodass Unverträglichkeit – dieser etwas graue Bereich des „wird im Magen-Darm-Trakt nicht gut vertragen“, den man auch von anderen Medikamenten kennt – um des Überlebens willen, ganz platt gesagt, natürlich in Kauf genommen wird, um virologisch gut supprimiert zu sein. In der Tat denke ich, dass man in unserer Abteilung bei etwa 10, 15, 20 Prozent landet, je nachdem, welchen Behandler Sie fragen. Es ist durchaus ein relevanter Anteil.

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

Frau Hager: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. – Sie haben hier einen indirekten Vergleich vorgelegt, obwohl ja durchaus auch die Vorlage der zwei RCTs möglich gewesen wäre, die natürlich dann eine andere Applikation, also nur einmal monatlich anstelle von zweimonatlich, enthalten.

Die erste Frage: Warum haben Sie diesen Vergleich nicht primär vorgelegt? Dann hätten Sie darauf aufbauend auch die weitere Studie, ATLAS-2M, die das letztendlich bestätigt, vorlegen können.

Die zweite Frage: Ist in diesen RCTs, die ja offene Studien waren, die Lebensqualität erhoben worden? Meines Erachtens ist das geschehen. Es wurde von Ihnen postuliert, dass sich da Unterschiede in der Lebensqualität ergeben würden. Zeigten sich denn in diesen RCTs Unterschiede in der Lebensqualität?

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

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV): Ich würde beginnen, und dann kann Herr Banik fortsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV): Zu dem ersten Punkt. Wir haben nur die Q2M im Dossier dargestellt und hier auch nur den indirekten Vergleich, weil wir nur die zweimonatliche Dosierung auf den Markt gebracht haben. Entsprechend haben wir uns dafür entschieden, in dem Dossier, weil kein direkter Vergleich zwischen der Q2M und der zVT vorliegt, eben auf den indirekten Vergleich zurückzugreifen und nicht noch einmal die Einzelstudien darzustellen. Die Rückmeldung, die wir hierzu von Behandlerinnen und Behandlern erhalten haben, bestätigt auch, dass in der Praxis nur das zweimonatliche Dossierschema versorgungsrelevant ist.

Wir haben jedoch zusätzlich auch alle relevanten Auswertungen hinsichtlich der monatlichen Dosierung, aber auch der Einzelstudien im Dossier dargestellt, da diese auch die Basis für den indirekten Vergleich im Dossier zwischen der zweimonatlichen Dosierung und der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ingenhaag. – Jetzt ergänzend Herr Dr. Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV): Danke schön, das hat sich damit erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar.

(Frau Bickel: Eine Rückfrage dazu! Mir geht es ja um Lebensqualität!)

– Klar. – Bitte noch einmal Frau Bickel. – Bitte wiederholen Sie die Nachfrage.

Frau Bickel: Es handelte sich um offene Studien, um ein offenes Studiendesign. Das heißt, dadurch kann man natürlich auch Effekte in der Lebensqualität sehen. Ich möchte gerne wissen, inwieweit sich in den RCTs positive Effekte in der Lebensqualität zwischen einerseits der intramuskulären Gabe, die einmal monatlich gegeben wurde, und andererseits der täglichen Gabe in dem Vergleichsarm gezeigt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu jetzt Herr Ingenhaag und Frau Stryewski. – Bitte schön, Herr Ingenhaag, dann Frau Stryewski.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV): Ich würde zu dieser Frage direkt an Frau Stryewski übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Stryewski.

Frau Stryewski (ViiV): Wir haben in allen Studien Lebensqualitätsendpunkte erhoben, und wir haben auch hier positive Effekte gesehen. Bei Woche 48 haben wir bei der ATLAS-Studie positive Effekte gesehen, und zwar sowohl beim HIV Treatment Satisfaction Questionnaire HIVTSQc – das betrifft vor allem die Therapiezufriedenheit – als auch beim HAT-Quality of Life; das war beim Medication Score. Hier zeigen sich entsprechend signifikant positive Ergebnisse für die langwirksame Therapie im Vergleich zur oralen Therapie. Bei 96 Wochen haben wir dann in der Studie FLAIR auch entsprechend positive Effekte bei der Therapiezufriedenheit gesehen.

Wir haben in der Stellungnahme außerdem noch einen indirekten Vergleich über 48 Wochen durchgeführt, der nur auf der Studie FLAIR und der Studie ATLAS-2M beruht. Auch hier haben wir signifikant positive Ergebnisse für die langwirksame Therapie bei den eben genannten Endpunkten gesehen, das heißt beim HIVTSQc und beim HAT-Quality of Life beim Medication Score.

Zudem kann man in der Studie ATLAS-2M vergleichen, wie sich die Therapiezufriedenheit und die sonstige Lebensqualität im Vergleich der zweimonatlichen zur monatlichen Dosierung entwickelt haben. Hier sehen wir auch eine stärkere Verbesserung bei der zweimonatlichen Dosierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Stryewski. – Nachfrage Frau Bickel.

Frau Bickel: Wir sehen die Therapiezufriedenheit jetzt nicht als Lebensqualität an. Mir ging es jetzt wirklich um die Lebensqualität, nicht um die Therapiezufriedenheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung Frau Stryewski.

Frau Stryewski (ViiV): Der HIVTSQc, der die Therapiezufriedenheit misst, wird von den Patienten selbst berichtet. Von daher sehen wir ihn als patientenrelevant und entsprechend auch für die Lebensqualität als relevant an. Aber zudem sehen wir eben auch bei dem Medication Score des HAT-Quality of Life positive Effekte sowohl bei ATLAS in der Einzelstudie als auch beim indirekten Vergleich über 48 Wochen zwischen ATLAS und ATLAS-2M.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, zufrieden?

Frau Bickel: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen und dann Frau Hager. – Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Ich hatte die exakt gleiche Frage wie Frau Bickel zur Lebensqualität, weil es durchaus sinnvoll sein kann; es ist mit Sicherheit für die Patienten relevant in ihrer Lebensführung. Das Gesagte vorhin bezog sich ja auch auf Nebenwirkungen, auf Magen-Darmtrakt-Probleme. Gab es denn neben der Lebensqualität oder der Patientenzufriedenheit, der Therapiezufriedenheit, auch Effekte bei den Nebenwirkungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Scherzer.

Frau Scherzer (ViiV): Es gab grundsätzlich ein vergleichbares Bild bezüglich der Nebenwirkungen zwischen den langwirksamen Therapien und der oralen zVT. Es wurden nicht speziell Patienten eingeschlossen, die gastrointestinale Nebenwirkungen hatten. Deshalb ergab sich da auch ein vergleichbares Bild.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Scherzer. – Zufrieden, Frau Teupen?

Frau Teupen: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Frau Hager, GKV SV.

Frau Hager: Ich habe auch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben für den indirekten Vergleich, den Sie vorgelegt haben, keine Ähnlichkeitsprüfung durchgeführt und führen an, dass die Patientencharakteristika, also die Baseline-Daten, Ihnen zum

Zeitpunkt der Dossiererstellung nicht vollständig vorlagen. Woran lag das? Vor dem Hintergrund, dass Sie die Studie selbst durchgeführt haben, der Studienbeginn schon einige Jahre zurückliegt und Ihnen die Endpunktdaten, die sehr viel später erhoben werden, auch vorliegen, konnten wir das so nicht nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Wer möchte? – Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV): Wir haben dieses Versehen, dass die Baseline-Daten nicht komplett im Dossier dargestellt waren, selbst erst durch die IQWiG-Bewertung bemerkt; das bedauern wir wirklich sehr. Es ist aber nicht so, dass wir erstens die Ähnlichkeitsprüfung nicht durchgeführt hätten und wir zweitens darüber keine Kenntnis hatten.

Man kann vielleicht vorausschicken, dass das Thema in der ATLAS-2M dadurch entsteht, dass das für die Nutzenbewertung relevante Kollektiv nicht zu 100 Prozent mit dem Studienkollektiv übereinstimmt. Für die Gesamtstudie sind alle demographischen und anamnestischen Punkte im Studienbericht klar dargestellt. Die Teilpopulation im Dossier umfasst circa 63 Prozent dieses Studienkollektivs. Von daher war von vornherein einerseits sehr gut vorherzusehen, dass es eine große Übereinstimmung geben sollte.

Darüber hinaus lagen von internen Präsentationen, Publikationsvorbereitungen und Diskussionen diese Daten vor. Wir haben deshalb auch im Dossier die Ähnlichkeitsprüfung beschrieben, insbesondere zwischen ATLAS und FLAIR, aber auch zwischen ATLAS, Flair und ATLAS-2M. Wir haben diese Daten jetzt in der Stellungnahme nachgereicht und noch einmal systematisch zusammengestellt, auch im Überblick der drei Studien. Für uns ergibt sich daraus weiterhin, dass die Studien ähnlich und damit für einen indirekten Vergleich geeignet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Banik. – Dazu Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Dazu wollte ich gerade auch noch einmal nachfragen, weil jetzt verschiedene Dinge angesprochen wurden, die im Dossier dargestellt oder auch nicht dargestellt waren.

Ich will hier noch einmal festhalten: Im Dossier selber ist die Ähnlichkeitsprüfung, die für adjustierte indirekte Vergleiche eine Grundvoraussetzung ist und auch von den Modulvorlagen so gefordert wird, nicht dargestellt worden. Es ist weder eine Methodik für die Ähnlichkeitsprüfung beschrieben worden, noch ist sie dann gemacht worden, beispielsweise in einer vergleichenden Darstellung der entsprechenden Patientencharakteristika. Es ist dafür nicht ausreichend, dass man die Informationen irgendwo im Dossier platziert. Da war halt das Hauptproblem, dass dann auch wesentliche Patientencharakteristika für die Studie ATLAS-2M gefehlt haben.

Eine weitere Frage ergibt sich daraus, dass es tatsächlich Hinweise gibt, wonach sich gerade die ATLAS-Studien und die FLAIR-Studie deutlich unterscheiden, was die eingeschlossenen Populationen betrifft. Wir haben in der FLAIR-Studie ausschließlich therapie-naive Patientinnen und Patienten, die nach einer 20-wöchigen Therapie auf die Studienintervention umgestellt werden, während in den ATLAS-Studien Patientinnen und Patienten eingeschlossen sind, die schon eine relativ lange Therapieerfahrung über vier bis fünf Jahre haben. Ich weiß nicht, wie Sie daraus die Ähnlichkeit der Studien ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV): Da setze ich noch einmal fort. Wir sind der Meinung, dass es keine festgelegte Methodik für die Ähnlichkeitsprüfung gibt – das sagt auch das IQWiG-Methodenpapier so nicht –, sondern es sich um eine Gesamteinschätzung handelt, die wir dargestellt haben. Wie gesagt, das Fehlen der Baseline-Daten des Subkollektivs der ATLAS-2M bedauern wir sehr. Dadurch waren Sie nicht in der Lage, das so nachzuvollziehen wie wir; das ist uns völlig klar. Jetzt liegt das vor, und Sie sind dann hoffentlich auch weitgehend davon überzeugt.

Das Argument des Unterschiedes zwischen ATLAS und FLAIR besteht einerseits. Wir wissen, dass die Vorbehandlungsdauer kürzer und auch das Alter der Patienten in FLAIR geringer ist. Das ist ein struktureller Unterschied, der sich genau aus diesem Design ergibt. Die entscheidende Frage für die Nutzenbewertung sollte ja aber sein: Ist das auch ein wesentlicher Grund in Bezug auf eine Effektmodifikation? Also, bringt dieser Unterschied auch wirklich Unterschiede bezüglich des patientenrelevanten Nutzens mit sich?

Wir sind in dem Zusammenhang sehr sicher, dass das nicht der Fall ist, weil wir im Dossier eben auch die Metaanalysen von ATLAS und FLAIR zu Woche 48 durchgeführt haben. Wir haben Heterogenitäten bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auch nur in Bezug auf diese Faktoren gefunden, und das ist dann auch nicht in die Nutzenbewertung eingeflossen.

Bei Woche 96 besteht der Unterschied zwischen FLAIR und ATLAS-2M; da gibt es den gleichen Unterschied der Vorbehandlungsdauer und des Alters. Alle anderen Kriterien sind unseres Erachtens da sehr gering unterschiedlich und sprechen ganz deutlich für eine Ähnlichkeit. Wir sind in diesem Ansatz auch dadurch bestärkt, dass die EMA im EPAR ebenfalls ganz klar ausgeführt hat, dass ein Poolen sogar der Studien ATLAS und FLAIR aus ihrer Sicht gerechtfertigt sei, weil die Studien bezüglich der relevanten Endpunkte als ähnlich anzusehen seien. Wir haben ja über das Poolen hinaus durch die Metaanalyse zusätzlich die Möglichkeit, es zu beurteilen, wie heterogen es denn ist, also insofern noch etwas mehr Informationen als die EMA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Banik. – Frau Nink, okay, oder Nachfrage?

Frau Nink: Vielleicht nur ein kurzer Hinweis. Das eine ist die Ähnlichkeitsprüfung, das andere ist dann die Homogenitätsprüfung. Sie haben ja selber beschrieben, dass Sie da Unterschiede und teilweise Heterogenität bei einzelnen Endpunkten gefunden haben. Da könnte man sich dann überlegen, woher sie kommt, und dann kann man sich natürlich sagen: Na ja, die Studien sind ja unterschiedlich. – Das nur noch mal, um es ein bisschen einzusortieren. Aber vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Jetzt noch mal dazu Herr Banik, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV): Nur ganz kurz. Dieser Passus zur Unterschiedlichkeit der Studien bezüglich Vorbehandlung und Alter ist ausführlich im Dossier in einem längeren Abschnitt dargestellt.

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

Frau Bickel: Ich habe auch noch einmal eine ganz kurze Rückfrage. Sie hatten die Baseline-Charakteristika für die Gesamtpopulation im Dossier dargestellt, aber nicht für die Teilpopulation. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Banik.

Herr Dr. Dr. Banik (ViiV): Nein.

(Frau Bickel: Beziehungsweise für die ATLAS-2M-Studie, die meine ich jetzt!)

– Ja, habe ich verstanden. – Wir haben aus einem jetzt nicht mehr aufzuklärenden redaktionellen Versehen für die ATLAS-2M auch nicht die Charakteristika der Gesamtstudie dargestellt. Die wären ja auch wirklich nicht zutreffend gewesen. Es ist eben leider Gottes ganz weggefallen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel?

Frau Bickel: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Keine, okay. Dann würde ich dem pU noch mal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die letzten 40 Minuten

zusammenzufassen, wenn das gewünscht ist. Danach könnten wir die Anhörung schließen. – Herr Ingenhaag, Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Dr. Ingenhaag (ViiV): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Mit Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion steht HIV-Patientinnen und -Patienten nun erstmalig ein langwirksames Therapieregime zur Verfügung, das die tägliche Tabletteneinnahme überflüssig macht. Es wird alle zwei Monate intramuskulär injiziert.

Wir haben die patientenrelevanten Vorteile dargelegt, die insbesondere mit dem Wegfallen einer täglichen Tabletteneinnahme einhergehen und HIV-spezifische Herausforderungen aufgrund von Diskriminierung und Stigmatisierung sowie medizinische Herausforderungen adressiert. Wir haben auch erläutert, dass in Deutschland nur das zweimonatliche Dossier-schema von Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion auf den Markt gebracht wurde und wir aus diesem Grund im Dossier auch nur diese betrachtet haben. Es sind jedoch auch alle relevanten Auswertungen hinsichtlich der monatlichen Dosierung im Dossier enthalten.

Wir haben ebenfalls dargelegt und diskutiert, dass die eingeschlossenen Studien vergleichbar sind und somit zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Mögliche Effektmodifikationen wurden bei den Analysen berücksichtigt und diskutiert.

In der Gesamtschau sehen wir insbesondere im Hinblick auf den weiterhin bestehenden Bedarf in der HIV-Therapie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cabotegravir und Rilpivirin-Injektion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ingenhaag, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Fragen beantwortet haben, insbesondere an Herrn Dr. Boesecke als klinischen Sachverständigen. Wir können damit diese Anhörung schließen und werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere weiteren Beratungen einbeziehen.

Ich wünsche allen, die nur an dieser Anhörung teilgenommen haben, jetzt noch einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Sitzung bis 13:30 Uhr. – Danke.

Schluss der Anhörung: 12:42 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2019-B-186 Cabotegravir/Rilpivirin

Stand: Oktober 2019

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

siehe Übersicht II Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

nicht angezeigt

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

Doravirin (Beschluss vom 04. Juli 2019)
Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Beschluss vom 04. Juli 2019)
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 20. Dezember 2018)
Dolutegravir/Rilpivirin (Beschluss vom 6. Dezember 2018)
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) (Beschluss vom 3. Mai 2018)
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 16. März 2018)
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 05.01.2017)
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 03.11.2016)
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Beschluss vom 16.06.2016)
Rilpivirin (nAWG) (Beschluss vom 16.06.2016)
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Beschluss vom 19.03.2015)
Cobicistat (Beschluss vom 18.09.2014)
Dolutegravir (Beschluss vom 07.08.2014)
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) (Beschluss vom 19.06.2014)
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Beschluss vom 05.12.2013)
Rilpivirin (Beschluss vom 05.07.2012)
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Beschluss vom 05.07.2012)

Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabotegravir	Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung) „CAB LA-Injektion ist in Kombination mit RPV LA-Injektion indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HIV-1 Infektion die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und keine bekannte oder vermutete Resistenz sowohl gegenüber Cabotegravir als auch Rilpivirin aufweisen.“
Proteasehemmer (PI)	
Saquinavir (SQV) J05AE01 Invirase®	Saquinavir ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Saquinavir ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2). (Stand März 2018)
Indinavir (IDV) J05AE02 Crixivan®	Indinavir ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angezeigt. (Stand Januar 2016)
Ritonavir (RTV) J05AE03 Norvir®	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt. (Stand Mai 2018)
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®	Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Fosamprenavir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1) (Stand Januar 2018)

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Atazanavir (ATV) J05AE08 Reyataz®</p>	<p>Atazanavir Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert (siehe Abschnitt 4.2). Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥ 4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor. Die Entscheidung für Atazanavir sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand Februar 2018)</p>
<p>Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®</p>	<p>Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. Tipranavir sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt. Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen zweier Phase-III-Studien bei mehrfach vorbehandelten erwachsenen Patienten (im Mittel mit 12 vorausgegangenen antiretroviralen Wirkstoffen) mit einer Virusresistenz gegen Protease-Hemmer, sowie auf einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Tipranavir bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren. Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von Tipranavir leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten (siehe Abschnitt 5.1). (Stand November 2017)</p>

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Darunavir (DRV) J05AE10 Prezista®	Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). Darunavir zusammen mit Cobicistat eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.2). Darunavir 800 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet werden, die: • antiretroviral nicht vorbehandelt (ARTnaïv) sind (siehe Abschnitt 4.2). • ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir- Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und < 100.000 HIV-1-RNAKopien/ ml im Plasma und eine CD4+- Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen. Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit Darunavir bei solchen ART- vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von Darunavir sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1). (Stand Juli 2018)
---	--

Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)

Zidovudin (AZT) J05AF01 Retrovir®	Zidovudin zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Zidovudin ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV Infektion bei Neugeborenen. (Stand Juni 2017)
Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®	Didanosin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. (Stand April 2016)
Stavudin (d4T) J05AF04 Zerit®	Stavudin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Stavudin sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). (Stand Oktober 2016)

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch	Lamivudin ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. (Stand April 2018)
Abacavir (ABC) J05AF06 generisch	Abacavir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Der Wirksamkeitsnachweis von Abacavir basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist. (Stand Juli 2016)
Tenofoviridisoproxil (TDF) J05AF07 Viread®	Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet. Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Tenofoviridisoproxil zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (<10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten <5.000 Kopien/ml). Tenofoviridisoproxil wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Entscheidung für Tenofoviridisoproxil zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungsgeschichte der einzelnen Patienten basieren. (Stand September 2018)

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®	<p>Emtricitabin wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet.</p> <p>Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtricitabin bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein.</p> <p>(Stand November 2016)</p>
--	--

Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)

Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch	<p>Nevirapin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert. Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Nevirapin in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs). Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(Stand Februar 2018)</p>
--	---

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

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Etravirin (ETV) J05AG04 Intelligence®</p>	<p>Etravirin in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten und bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1). Die Indikation bei Erwachsenen basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 Phase- III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten, in denen Etravirin in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/ OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde. Die Indikation bei pädiatrischen Patienten basiert auf 48-Wochen-Analysen einer einarmigen Phase-II-Studie bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). (Stand Juli 2017)</p>
<p>Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant®</p>	<p>Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden. (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand August 2017)</p>
<p>Doravirin J05AG06 Pifeltro®</p>	<p>Doravirin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse- Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand November 2018)</p>

Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen

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

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Abacavir/ Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 Generisch®</p>	<p>Abacavir/Lamivudin ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. (Stand August 2018)</p>
<p>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) J05AR03 Truvada®</p>	<p>Behandlung einer HIV-1-Infektion: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird außerdem zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). (Stand September 2018)</p>

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Abacavir/Lamivudin/Zidovudin ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Diese fixe Kombination ersetzt die drei Arzneistoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin, die in gleicher Dosis einzeln angewendet werden. Es wird empfohlen, während der ersten 6 bis 8 Wochen der Behandlung Abacavir, Lamivudin und Zidovudin einzeln anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Die Wahl dieser fixen Kombination sollte primär nicht nur auf Überlegungen zur möglichen Adhärenz, sondern hauptsächlich auf Überlegungen zur Wirksamkeit und zum Risiko dieser drei Nukleosidanaloga beruhen.

Der Nachweis des Nutzens von Abacavir/Lamivudin/Zidovudin basiert vor allem auf den Ergebnissen von Studien, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder mäßig vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, bei denen die Krankheit noch nicht weit fortgeschritten war. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (> 100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 5.1). Insgesamt könnte die virologische Suppression mit diesem Dreifach-Nukleosid-Regime derjenigen unterlegen sein, die mit anderen Kombinationstherapien erreicht wird. Hier sind insbesondere solche Therapien gemeint, die geboosterte Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren enthalten. Daher sollte die Anwendung von Abacavir/Lamivudin/Zidovudin nur in besonderen Fällen in Erwägung gezogen werden (z. B. bei Tuberkulose-Koinfektion).

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.

(Stand Januar 2018)

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) J05AR06 Atripla®</p>	<p>Das Fertigarzneimittel ist eine fixe Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat wird zur Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angewendet, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten vi-russupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Wirkstoffe Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Der Beleg des Nutzens von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Atripla umgestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Zur Anwendung von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es liegen keine Daten zur Kombination von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor. (Stand Mai 2018)</p>
<p>Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (FTC/RPV/TDF) J05AR08 Eviplera®</p>	<p>Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand Juli 2018)</p>

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/ TDF) J05AR09 Stribild®</p>	<p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p> <p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein Tenofoviridisoproxil enthalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p> <p>(Stand September 2018)</p>
<p>Lopinavir/ Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra®</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Kindern über 2 Jahre, Jugendlichen und Erwachsenen angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Lopinavir/Ritonavir auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen.</p> <p>(Stand Mai 2018)</p>
<p>Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (DTG/ABC/3TC) J05AR13 Triumeq®</p>	<p>Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <p>(Stand September 2018)</p>

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Darunavir/ Cobicistat (DRV/COBI) J05AR14 Rezolsta®¹</p>	<p>Darunavir/Cobicistat ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus-1 (HIV-1) bei Erwachsenen ab 18 Jahre zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von Darunavir/Cobicistat sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).</p>
<p>Atazanavir/ Cobicistat (ATV/COBI) J05AR15 Evotaz®¹</p>	<p>Atazanavir/Cobicistat ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen indiziert. Die HI-Viren, dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen, mit Resistenz gegen Atazanavir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>
<p>Emtricitbin/ Tenofovir- alafenamid (FTC/TAF) J05AR17 Descovy®</p>	<p>Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (Stand September 2018)</p>
<p>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) J05AR18 Genvoya®</p>	<p>Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1(HIV-1) wie folgt angewendet: bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg; bei Kindern ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1.) (Stand September 2018)</p>

¹ Derzeit nicht in Deutschland verfügbar.

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfena- mid (RPV/FTC/TAF) J05AR19 Odefsey®</p>	<p>Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase- Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). (Stand September 2018)</p>
<p>Darunavir/ Cobi- cistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfena- mid (DRV/COBI/FTC/ TAF) J05AR22 Symtuza®</p>	<p>Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (Stand: Juli 2018)</p>
<p>Dolutegravir/ Rilpi- virin (DTG/RPV) J05AR21 Juluca®</p>	<p>Juluca ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: Mai 2018)</p>

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafena- mid (BIC/FTC/TAF) J05AR20 Biktarvy®	Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: Juni 2018)
Doravirin/ Lamivu- din/ Tenofo- viridisoproxil (DOR/3TC/TDF) J05AR Delstrigo®	Delstrigo ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren), Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand: November 2018)
Dolutegravir/ Lamivudin (DTG/3TC) J05AR25 Dovato®	Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: Juli 2019)

Andere antivirale Mittel

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

Cabotegravir/Rilpivirin

zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon®	Enfuvirtid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet bei HIV-1-infizierten Patienten, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsregime für Patienten, die gegenüber einem antiretroviralen Regime ein Therapieversagen zeigten, sollen die Behandlungsgeschichte des individuellen Patienten und die Mutationsmuster in Verbindung mit den verschiedenen Arzneimitteln besonders beachtet werden. Sofern verfügbar, können Resistenzuntersuchungen angemessen sein (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand Oktober 2018)
Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®	Raltegravir ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen. (Stand November 2018)
Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®	Maraviroc ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (Stand April 2018)
Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®	Dolutegravir ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren. (Stand September 2018)
Andere therapeutische Mittel	
Cobicistat (COBI) V03AX03 Tybost®	Cobicistat wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. (Stand Juli 2018)

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

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2019-B-186 (Cabotegravir)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. September 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	17
3.3 Systematische Reviews.....	19
3.4 Leitlinien.....	54
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	67
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	82
Referenzen	85

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit HIV-1 Infektion die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und keine bekannte oder vermutete Resistenz sowohl gegenüber Cabotegravir als auch Rilpivirin aufweisen.

Die vorliegende Evidenzsynopse bezieht sich auf die Behandlung von erwachsenen Patienten mit HIV-1 Infektion (therapienaive und therapieerfahrene Patienten).

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *HIV* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.08.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1623 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 40 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

G-BA, 2019 [13].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Doravirin vom 4. Juli 2019

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

oder

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doraviringegenüber Dolutegravir:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doraviringegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [14].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil vom 4. Juli 2019

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018)

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

Vergleichstherapie

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

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

oder

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

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil gegenüber Dolutegravir:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [27].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid vom 20. Dezember 2018 -

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten

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

oder

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

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten

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

Ausmaß des Zusatznutzens

a) und b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [19].

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

Anwendungsgebiet

[laut Zulassung vom 16.05.2018]

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [23].

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

Anwendungsgebiet

Symtuza ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene:
Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
oder
Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
- b) Nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren:
Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
oder
Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
- c) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene:
Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen
- d) Antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren:
Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

G-BA, 2017 [16].

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

Anwendungsgebiet

Odefsey wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) c) und d) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2016 [12].

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

Anwendungsgebiet

[laut Zulassung vom 21. April 2016]

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens

c) 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.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) und d) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [21].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid vom 16. Juni 2016

Anwendungsgebiet

[laut Zulassung vom 19. November 2015]:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß des Zusatznutzens

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

G-BA, 2016 [22].

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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. November 2015)

Edurant® in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

[Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um den Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [26].

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

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß des Zusatznutzens

a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) und e) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [24].

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

Anwendungsgebiet

Cobicistat (Tybost®) wird als pharmakologischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ritonavir

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ritonavir

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

G-BA, 2014 [20].

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

Anwendungsgebiet

Dolutegravir (Tivicay®) ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene:

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

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

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

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

Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

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

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

- e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren:

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

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin):**

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- c) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie:**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

- d) und e) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Individuellen antiretroviralen Therapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2014 [25].

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

Anwendungsgebiet

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Antiretroviral (ART) vorbehandelte Patienten:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

G-BA, 2013 [15].

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

Anwendungsgebiet

Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil (Stribild®) zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Therapienaive Patienten:

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

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

Individuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Kombinationstherapie aus Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovirdisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin):**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen Therapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2012 [18].

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

Anwendungsgebiet

Edurant® in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Beleg für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2012 [17].

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

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin:

Beleg für einen geringen Zusatznutzen

3.2 Cochrane Reviews

Mbuagbaw L et al., 2016, Jahr [32].

Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)

Fragestellung

To determine which non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, either EFV or NVP, is more effective in suppressing viral load when given in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as part of initial antiretroviral therapy for HIV infection in adults and children.

Methodik

Population:

- adults and children infected with HIV and without prior exposure to antiretroviral therapy (ART), and women who had received short courses of NNRTIs for the prevention of mother-to-child transmission
- excluded: pregnant or lactating women and children under five years of age.

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

- Primäre Endpunkte:
 - percentage of participants achieving undetectable plasma HIV RNA concentration (viral load) over time (virological success)
 - mortality
 - progression to AIDS (clinical)
 - all severe adverse events
 - discontinuation rate
- Sekundäre Endpunkte:
 - change in mean CD4 cell count (immunological response)
 - treatment failure, prevention of sexual transmission of HIV
 - development of ART drug resistance
 - individual adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- 1996 bis August 2016

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs, which included 3278 participants

Charakteristika der Population:

- Nur Erwachsene

Qualität der Studien:

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

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

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

EFV and NVP are similarly effective in viral suppression, preventing HIV progression and reducing mortality. EFV is more likely to affect mental function, while NVP is more likely to cause signs of liver damage, reduced white blood cells and rash.

3.3 Systematische Reviews

Feng Q et al., 2019 [11].

Quadruple versus triple combination antiretroviral therapies for treatment naive people with HIV: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

Fragestellung

To evaluate the effects of four drug (quadruple) versus three drug (triple) combination antiretroviral therapies in treatment naive people with HIV, and explore the implications of existing trials for clinical practice and research

Methodik

Population:

- treatment naive people with HIV

Intervention:

- Quadruple combination antiretroviral therapies

Komparator:

- triple combination antiretroviral therapies

Endpunkte:

- effectiveness included undetectable HIV-1 RNA (<50 copies/mL), CD4 T cell count, virological failure, new AIDS defining events, and all cause mortality,
- the measure of safety was severe adverse effects (\geq grade 3) as a composite outcome.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, CENTRAL, Web of Science, and the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature from March 2001 to December 2016 (updated search in PubMed and EMBASE up to June 2018)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Cochrane risk of bias tool was used for quality assessment

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twelve trials (including 4251 people with HIV)
- One study¹² included one triple cART arm and two quadruple cART arms, one study³³ included two triple cART arms and one quadruple cART arm, one study⁴⁰ included three triple cART arms and one quadruple cART arm, while the other nine studies included two arms (that is, one triple cART arm and one quadruple cART arm).

Charakteristika der Population:

- 1693 were assigned to receive quadruple cART
- mean age was 37.1 years (range 32.9-43.5) and the median proportion of male individuals was 77.1% (range 58-100%)
- Four studies recruited people with HIV with a mean CD4 T cell count above 200 cells/ μ L at baseline

Qualität der Studien:

- Five studies^{12 33-35 39} were at low risk of bias, one study⁴⁰ that reported data on undetectable HIV-1 RNA and virological failure was at high risk of bias due to incomplete outcome data,

and six studies^{19 20 36-38 41} were at unclear risk owing to insufficient reporting of randomisation and allocation concealment

Studienergebnisse:

- follow-up length varied from 48 to 144 weeks (median 48)
- none of the quadruple therapies was significantly better than any of the triple therapies in any trial on any of the outcomes assessed
- Meta-analyses showed that quadruple and triple cART had similar effects on all interested outcomes, with none of the point estimates favouring quadruple cART

Fazit der Autoren

In this study, effects of quadruple combination antiretroviral therapy were not better than triple combination antiretroviral therapy in treatment naïve people with HIV. This finding lends support to current guidelines recommending the triple regimen as first line treatment. Further trials on this topic should be conducted only when new research is justified by adequate systematic reviews of the existing evidence. However, this study cannot exclude the possibility that quadruple cART would be better than triple cART when new classes of antiretroviral drugs are made available.

Snedecor SJ et al., 2019 [36].

(assessed as up to date 2013)

Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

we conducted a systematic review and NMA to evaluate DTG against other guideline-recommended core agents in treatment-naïve patients with HIV-1 infection, to update the earlier (2013) NMA

Methodik

Population:

- treatment-naïve patients with HIV-1

Intervention und Komparator:

- INSTIs (DTG, BIC, EVG/c, RAL), ritonavir-boosted PIs (ATV/r, DRV/r), and NNRTIs (EFV, RPV) plus LPV/r

Endpunkte:

- proportion of patients with VS at Week 48 and the change from baseline in CD4+ cell
- count at Week 48; Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed/MEDLINE, Embase, and Cochrane databases was undertaken in December 2016 and September 2017 to update the original search conducted in 2013

Qualitätsbewertung der Studien:

- quality of the studies selected was assessed based on study design, confounders, blinding, data collection methods, withdrawals, and dropouts, using the Effective Public Health Practice Project Quality Assessment (EPHPP) tool
- quality of each comparison was scored according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36 studies involving 19.874 patients

Charakteristika der Population:

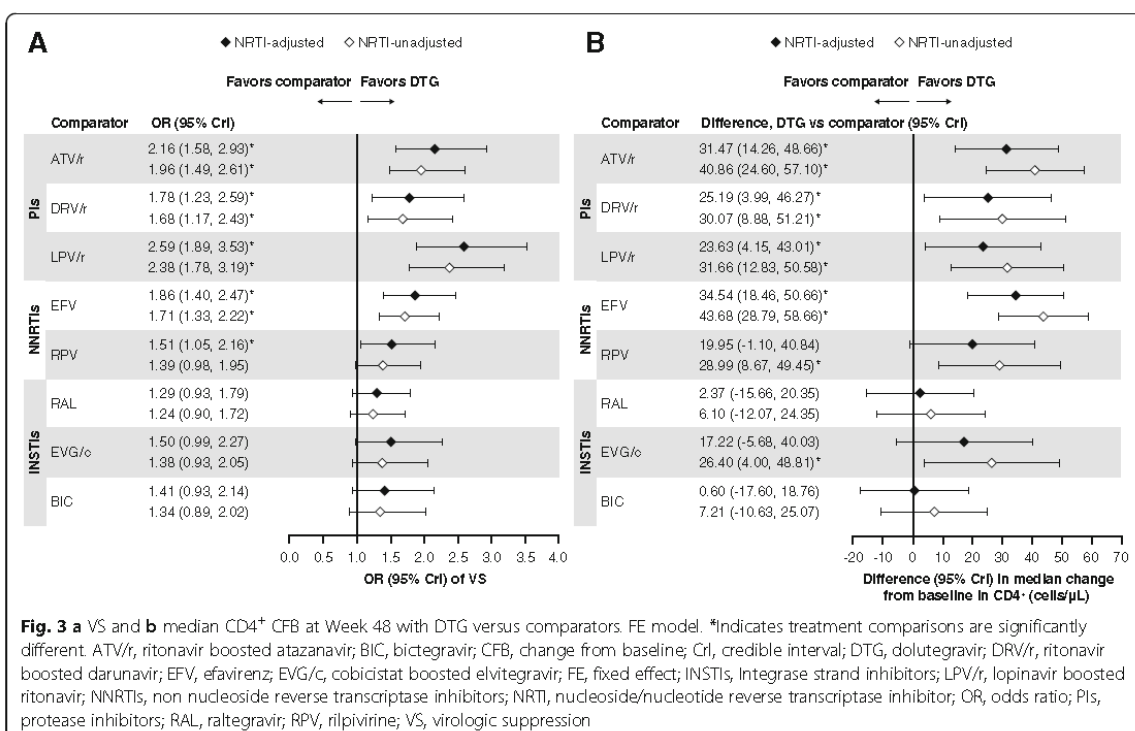
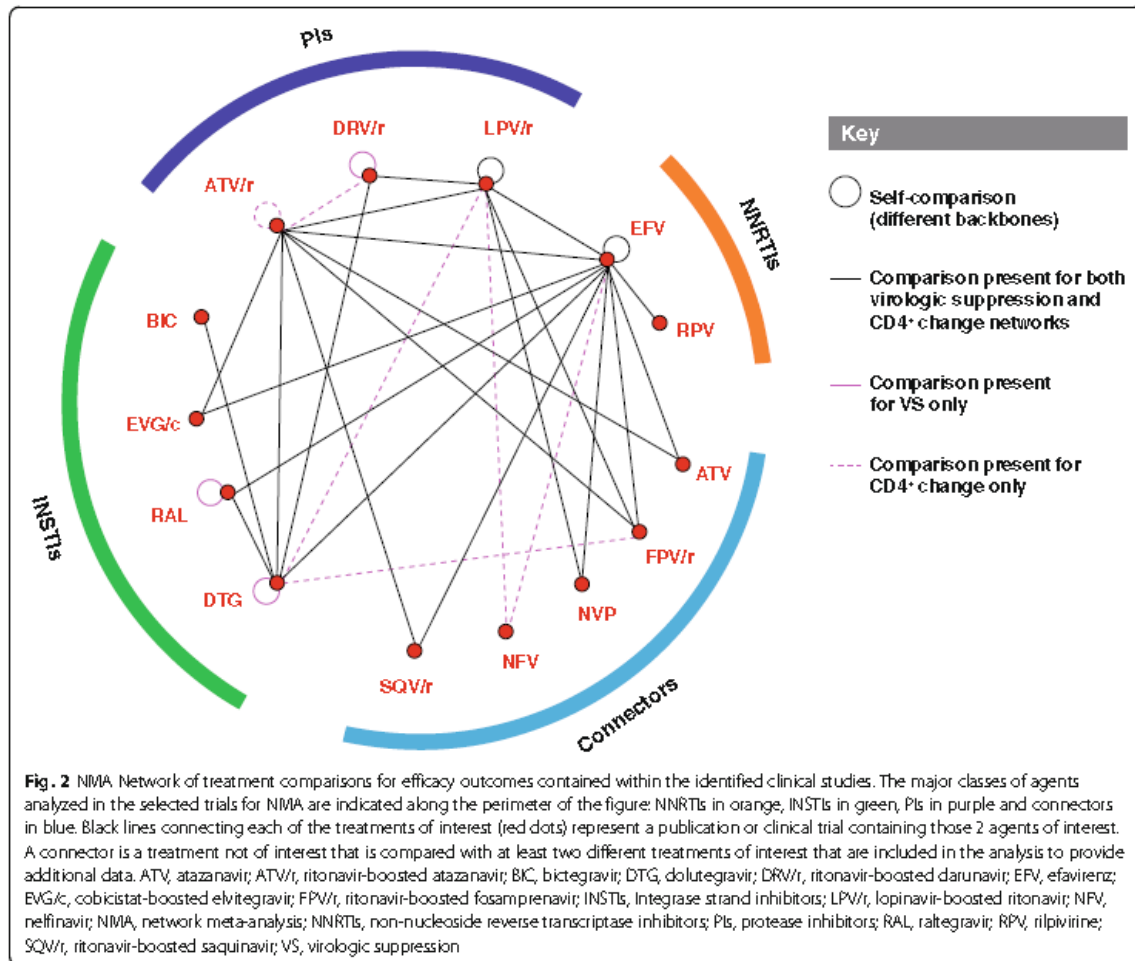
- All studies included in the NMA were similar with respect to patient characteristics and inclusion/exclusion criteria

Qualität der Studien:

- All but one study included in the NMA had an EPHPP rating of strong (n = 14) or moderate (n = 21)
- The open-label (not blinded) nature of the studies was the main factor contributing to the high number of moderately rated studies

Studienergebnisse:

- following connector core agents were included within the network: atazanavir (ATV), ritonavir-boosted fosamprenavir (FPV/r), nelfinavir (NFV), nevirapine (NVP), and ritonavir-boosted saquinavir (SQV/r) (see Fig.2)
- No meaningful heterogeneity or substantial inconsistency were observed between the NMA and the direct evidence; any heterogeneity observed was due to small sample sizes
- Virologic Suppression at Week 48
 - The odds of achieving VS at Week 48 were statistically superior for DTG versus all ritonavir-boosted PIs (ORs 1.78–2.59) and NNRTIs (ORs 1.51–1.86), and numerically higher but not significantly different from other INSTI core agents
 - The probability that treatment with an INSTI core agent would result in patients achieving VS at Week 48 ranged from 76 to 100% versus ritonavir-boosted PIs, and 50 to 100% versus NNRTIs; Amongst INSTIs, patients treated with DTG were more likely to achieve VS at Week 48 was 94–97%.
- Change in CD4+ cell count from baseline at Week 48
 - Treatment with DTG resulted in a significantly greater increase in mean CD4+ cell count from baseline at Week 48 than all ritonavir-boosted PIs (23.63–31.47 cells/ μ L) and EFV (34.54 cells/ μ L), and was similar to RPV and other INSTIs core agents
 - The probability that patients treated with INSTI core agents would achieve higher mean CD4+ cell counts at Week 48 ranged from 72 to 100% versus ritonavir-boosted PIs, and from 60 to 100% versus NNRTIs; Patients treated with DTG had higher probability of achieving a greater increase in mean CD4+ cell count at Week 48 compared with other INSTIs (53–93%) with differences in CD4+ cell counts between DTG and other core agents ranging from 0.60 cells/ μ L to 34.54 cells/ μ L



Fazit der Autoren

INSTI core agents had superior efficacy and similar safety to PIs and NNRTIs at Week 48 in treatment-naïve patients with HIV-1, with DTG being among the most efficacious, including in patients with baseline VL > 100,000copies/mL or \leq 200 CD4+cells/ μ L, who can be difficult to treat.

Tao X et al., 2019 [38].

Virologically suppressed HIV-infected patients on TDF-containing regimens significantly benefit from switching to TAF-containing regimens: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

To investigate whether TDF-containing regimens significantly benefited efficacy, safety, and tolerability in TAF-containing regimens in virologically suppressed HIV-infected patients.

Methodik

Population:

- virologically suppressed HIV-infected patients

Intervention:

- Tenofovir alafenamide (TAF)

Komparator:

- Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

Endpunkte:

- Virologic response, CD4+ cell counts, Virologic failure, Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed, Embase, Web of Science, and the Cochrane Trial Registry from January 2001 to July 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality assessment of included RCTs was undertaken using the Cochrane collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight independent RCTs, and altogether 7613 patients were recruited

Charakteristika der Population:

- 7613 patients were recruited; of these participants, 4434 were participants switching from TDF-containing regimens to TAF-containing regimens, and 3179 participants remain received TDF-containing regimens

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
DeJesus 2017 phase 3	+	-	-	-	+	?	?
DeJesus 2017 phase 3b	+	+	+	+	+	+	+
Gallant 2016 phase 3	+	+	+	+	+	+	+
Mills 2016 phase 3	+	-	-	-	+	+	+
Orkin 2017 phase 3	+	-	-	-	+	+	+
Orkin 2017 phase 3b	+	+	+	+	+	+	+
Post 2018 phase 3	+	+	+	+	-	-	?
Raffi 2017 phase 3	+	+	+	+	-	-	?

Studienergebnisse:

- Virologic response at weeks 48 and 96 virologic suppression (defined as less than 50 copies of viral load per mL) in the ART-experienced patients, with a total of 8169 adult patients evaluated (six with 48 weeks of follow-up and two with 96 weeks of follow-up)
 - Combined virologic response was achieved by 4473 (93.83%) of 4767 ART patients in the TAF-containing regimens; This achievement was significantly higher than those of the TDF-containing regimens involving 3134 (92.12%) of 3402 ART-experienced patients at weeks 48 and 96 (RR, 1.02; 95CI, 1.00–1.03; p < 0.05)
 - However, in the per-protocol (PP) analysis, for ART-experienced patients, the virologic response showed no significant difference between the two groups, including 2575 (98.47%) of 2615 ART- experienced patients in the TAF-containing regimens versus 1754 (98.37%) of 1783 ART-experienced patients in the TDF-containing regimens at week 48 (RR, 1.00; 95% CI, 0.99–1.01; p > 0.05)
- CD4+ cell counts
 - 7507 patients, were enrolled in the assessment of CD4 cell counts at weeks 48 and 96

- combined standardized mean difference (SMD) showed a significant increase in CD4+ cell counts by comparing the TAF-containing regimens with the TDF-containing regimens (SMD, 0.12; 95CI, 0.08 to 0.17; $p < 0.05$)
- Virologic failure
 - 55 patients from seven RCTs had virologic failure after 48 and 96 weeks of treatment
 - For the combined effect size of virologic failure, no significant difference was found in the ART-experienced patients between the two groups at week 48
 - In the subgroup analysis, the ART-experienced patients on the drug combination F/TAF regimen had significantly lower prevalence rate in virologic failure than that of F/TDF regimen at 48 weeks (RR, 0.09; 95CI, 0.01–0.7; $p < 0.05$)

Fazit der Autoren

In conclusion, our findings lead us to argue that TAF would be an alternative substitute for TDF in the treatment of HIV infection. The meta-analysis indicated that switching from TDF-containing regimens to TAF-containing regimens significantly benefited ART-experienced patients in maintaining viral suppression and was well tolerated at weeks 48 and 96. Furthermore, compared with those receiving the TDF-containing regimens, ART-experienced patients on the TAF-containing regimens had significant advantages in improving immune function, renal and bone parameters. The evidence suggested that those virologically suppressed HIV-infected patients on TDF-containing regimens significantly benefit from switching to TAF-containing regimens, resulting in better viral suppression, better immune reconstruction, and less bone and renal problems. These findings support guidelines recommending TAF-based regimens as a part of universal antiretroviral regimens.

Antinori A et al., 2018 [4].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/ Komparator:

- DRV (in at least one study arm)

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- in September 2016 using the Medline and EMBASE databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- virological response rate

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

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Huang Y et al., 2018 [29].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

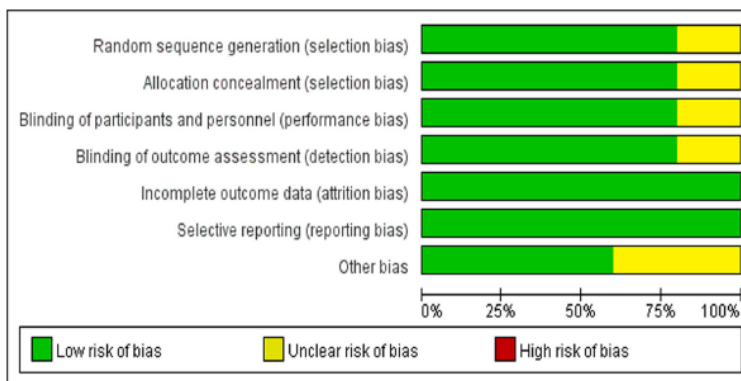
- Cochrane risk of bias tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine studies comprising 3,923 patients

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

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

Fazit der Autoren

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

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

Kommentare zum Review

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

Alzate Angel JC et al., 2017 [2].

Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in fixed-dose combinations as initial treatment for HIV patients: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention / Komparator:

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

Endpunkte:

- mortality
- clinical progression to AIDS
- virological response to antiretroviral therapy defined as the proportion of patients achieving a viral load below 50 copies/mL at 48 and 96 weeks after initiating antiretroviral therapy
- virological failure (HIV viral load >50 copies/mL 6 months after initiating therapy in people who continue with antiretroviral therapy);
- adherence to treatment
- immunological failure (CD4 count falling from baseline or persistently less than 100 cells/ μ L)
- hypersensitivity reaction to ABC (multiple organ syndrome occurring within the first 6 weeks after initiating ABC treatment)
- proportion of new cases of Acute Myocardial Infarction (AMI) or Acute Cerebrovascular Disease (CVD) after initiating antiretroviral therapy
- bone marrow suppression defined as the proportion of new cases of anemia and/or neutropenia after initiating antiretroviral therapy, lactic acidosis; lipodystrophy; renal abnormalities (tubulopathies, nephrolithiasis, interstitial nephritis); osteopenia, osteoporosis

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

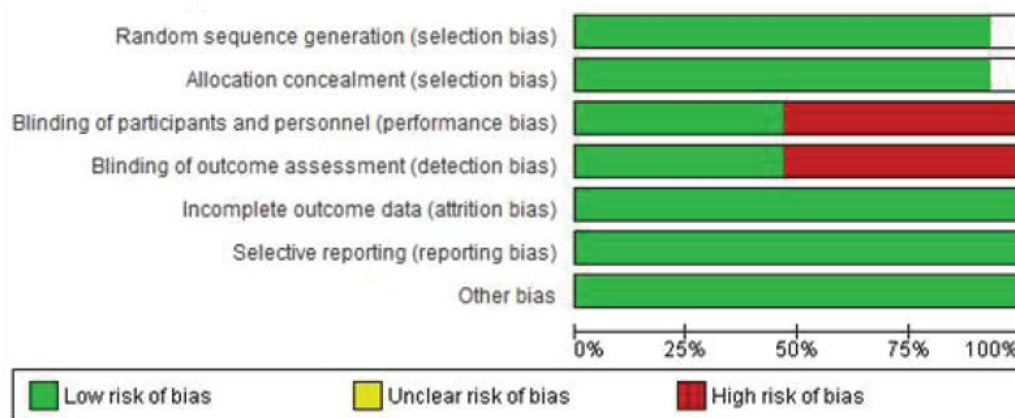
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 clinical trials

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Direct comparisons:
 - Mortality: No differences were found in mortality in any of the comparisons.
 - Clinical progression to AIDS: Only one study with no differences between ABC/3TC and ZDV/3TC
 - Proportion of patients with viral load of <50 copies/mL at 48 weeks: ZDV/3TC vs. TDF/FTC: Only one study with ZDV/3TC inferior to TDF/FTC with RR (95% CI): 0.88 (0.79 - 0.98). No differences were found in the other comparisons.

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

Fazit der Autoren

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

Balayan T et al., 2017 [5].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

- DRV/r plus two NRTIs

Komparator:

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

Endpunkte:

- Viral Suppression, Mortality, Severe Adverse Events

Recherche/Suchzeitraum:

- to 6/2016

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs (2,986 participants)

Qualität der Studien:

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

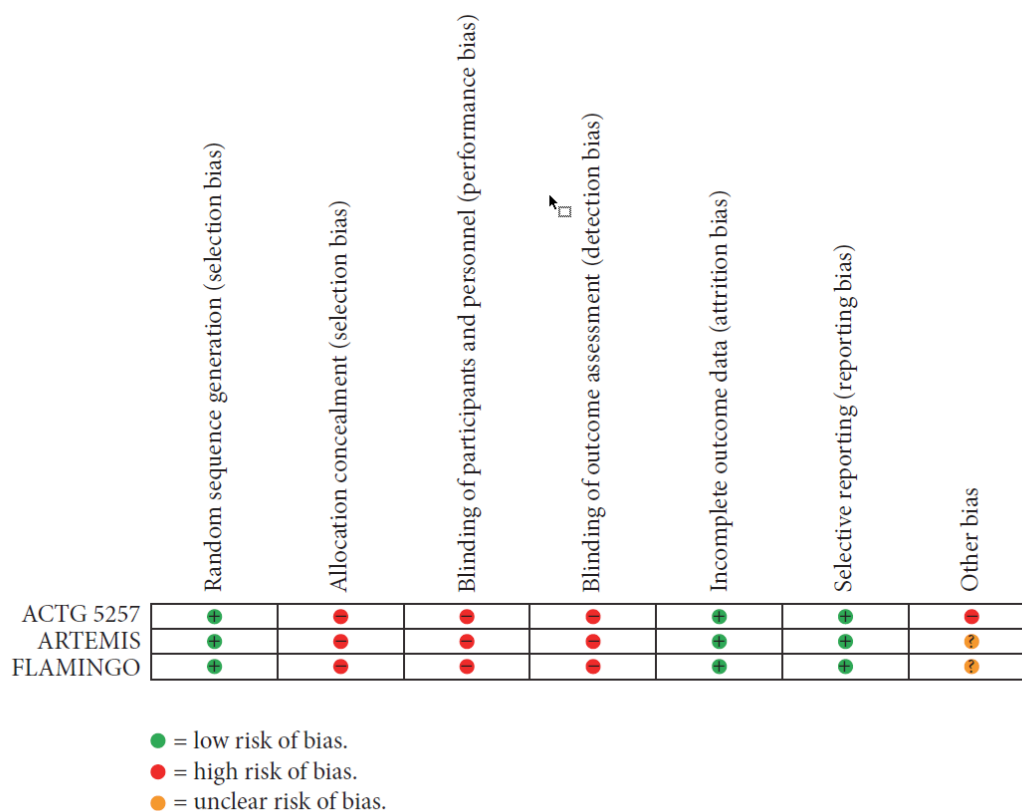


FIGURE 4: Risk of bias. Review authors' judgments about each risk of bias item for included studies.

Studienergebnisse:

- Viral load suppression:
 - In plasma viral load suppression, DRV/r outperformed ritonavir-boosted lopinavir at 48 weeks (RR 1.13, 95% CI 1.03–1.25), 96 weeks (RR 1.11, 95% CI 1.02–1.21), and 192 weeks (RR 1.20, 95% CI 1.07–1.35).
 - DRV/r was similar to dolutegravir at 48 weeks but less effective at 96 weeks (RR 0.84, 95% CI 0.75–0.93).
 - At 96 weeks, DRV/r underperformed raltegravir (RR 0.94, 95% CI 0.88–0.99) but was similar to ritonavir-boosted atazanavir.

- Mortality: no significant differences in mortality in any trial between patient arms randomized to DRV/r and those randomized to other regimens.
- Severe Adverse Events:

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

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

Fazit der Autoren

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

Ewald H et al., 2017 [10].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention / Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 1/2015

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 RCTs, n=2.210

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- Mortalität (TDF-based regimens vs. other regimens)
 - No stat. significant difference: RR 0,69 (95%-CI 0,20;2,37), $I^2=0\%$, 9 RCTs, n=1.598
- Frakturen
 - No stat. significant difference: RR 0,65 (95%-CI 0,08;5,18), $I^2=0\%$, 3 RCTs, n=427
- CD4 Count
 - No stat. significant difference: MD -13,76 cells/mm³ (95%-CI -37,63;10,12), $I^2=44,8\%$, 7 RCTs, n=826
- Virologisches Versagen (RR for achieving HIV-1-RNA levels < 50 copies/mL)
 - No stat. significant difference: RR 1,02 (95%-CI 0,98;1,07), $I^2=12,6\%$, 8 RCTs, n=1.300
- Lipidwerte
 - All effect estimates indicated decreases of lipid levels (statistically significant for total cholesterol and triglycerides) in TDF-based regimens compared to other regimens

Fazit der Autoren

- This switching was not associated with mortality, fractures, CD4-cell count, body fat, virological failure, LDL- and HDL-cholesterol. Switching to TDF-based regimens, however, decreased total cholesterol, triglycerides, and BMD. Effects on eGFR were inconsistent
- The evidence is limited by the high risk of bias.

Kanters S et al., 2017 [30].

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

Fragestellung

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

→ systematic review and network meta-analysis

Methodik

Population:

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

Intervention/Komparator:

- Second-line ART regimens (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

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

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Menshaw A et al., 2017 [33].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- HIV-1–infected patients

Intervention:

- atazanavir boosted with ritonavir

Komparator:

- lopinavir or darunavir boosted with ritonavir

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- Virological failure (3 RCTs): no sign. difference between ATZ/r and LPV/r. No significant heterogeneity was found.
- Proportion of patients achieving HIV RNA<50 copies/ml (4 RCTs)
 - At week 4, 12, 24, 36, 48, and 72: no sign. difference between ATZ/r and LPV/r
 - At >= 96 weeks: the summary risk ratio favored the ATZ/r-treated group (RR 1.09, 95% CI [1.01, 1.17], p =0.02)
- CD4 cell count (cells/l) (4 RCTs, 1347 participants): no sign. difference between ATZ/r and LPV/r
- Safety outcomes:
 - The ATZ/r group had a lower incidence of grade 2-4 treatment-related diarrhea, compared to LPV/r at both 48 weeks (RR 0.23, 95% CI [0.13, 0.39], p <0.00001) and 96 weeks (RR 0.21, 95% CI [0.12, 0.36], p <0.0001); Similarly, the ATZ/r group was inferior to LPV/r in terms of nausea at 48 weeks (RR 0.54, 95% CI [0.34, 0.87], p = 0.01), but a marginally significant lower rate of nausea was observed at 96 weeks post treatment (RR 0.59, 95% CI [0.35, 1.01], p =0.05).
 - The rate of jaundice was significantly higher in ATZ/r treated patients, compared to those who received the LPV/r regimen. This effect was consistent across the studied endpoints: 48 weeks (RR 23.79, 95% CI [3.23, 175.16], p = 0.002) and 96 weeks (RR 25.77, 95% CI [3.51, 189.20], p =0.001).
 - No significant difference was found between ATZ/r and LPV/r groups regarding the other safety outcomes.

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

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

Achhra AC et al., 2016 [1].

Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We did a systematic review and meta-analysis of randomised trials published in the past 8 years to assess the efficacy and safety of dual therapy versus standard three-drug regimens as a first-line, switch, or simplification regimen.

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- triple-drug ART regimens (two NRTIs with an integrase inhibitor, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, boosted protease inhibitor, C–C chemokine receptor type 5 inhibitor, or fusion inhibitor anchor drug)
- Use of ritonavir or cobicistat as a boosting strategy was allowed in either group and not counted as an additional drug

Endpunkte:

- Primär: failure to achieve virological suppression at week 48; virological suppression was defined as a viral load of less than 50 copies per mL or less than 200 copies per mL
- Sekundär: serious adverse events (SAE); adverse events (AEs) leading to treatment discontinuation; and development of any major resistance mutations

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 RCT

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

Primärer Endpunkt: failure to achieve virological suppression at week 48

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

Sekundäre Endpunkte

- overall there were 176 SAEs in the dual-therapy group compared with the 145 in the triple-therapy group. The pooled OR for SAEs for the dual-therapy compared with the triple-therapy group was 1,16 (95% CI 0,92–1,48) with low heterogeneity ($I^2=0,0\%$)
- The OR of for resistance mutations in dual-therapy group was 2,11 (95% CI 1,32–3,36) with negligible or low heterogeneity ($I^2=0,0\%$).

Fazit der Autoren

In ART-naive patients, dual therapy was associated with a higher risk of virological failure than in those who had previously received ART and had achieved virological suppression. After excluding trials that used maraviroc, the risk of failure in first-line dual therapy decreased substantially (from 20% higher risk to 7% higher risk). In patients with a baseline viral load of more than 100 000 copies per mL, dual therapy was associated with a 25% higher risk of failure than with standard triple therapy, which decreased to 17% (with the 95% CI crossing null) after excluding trials containing maraviroc.

Kommentare zum Review

Eingeschränkte Qualitätsbewertung der Studien

Borges AH et al., 2016 [6].

Nonnucleoside Reverse-transcriptase Inhibitor- vs Ritonavir-boosted Protease Inhibitor-based Regimens for Initial Treatment of HIV Infection: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials

Fragestellung

A systematic review to summarize results using metaanalysis could help to elucidate if NNRTI-based cART regimens are associated with different clinical viro-immunologic outcomes among treatment-naive individuals when compared with PI/r-based regimens.

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

- primär: Tod oder klinischer Progress zu AIDS (defined as the occurrence of a new or recurrent Centers for Disease control and Prevention stage B or C event or WHO stage 3 or 4 condition)
- sekundär: Tod jeglicher Ursache, Progression zu AIDS, Therapieabbruch (wg. Toxizität oder fehlender virologischer Response), CD4⁺-Counts, HIV RNA Level

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 29 RCTs (9.047 participants)

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

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

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

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

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

Fazit der Autoren

To conclude, we found no difference in clinical and viro-immunologic outcomes between treatment-naive HIV+ persons randomized to NNRTI- or PI/r-based cART. Treatment discontinuation due to virologic failure was more common in those who received NNRTI, an effect mainly driven by nevirapine-based regimens.

Kommentar zum Review

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

Kanters S et al., 2016 [31].

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

Fragestellung

Use a network meta-analysis to assess the comparative efficacy and safety of ART regimens available at present for the treatment of HIV in ART-naïve patients

Methodik

Population:

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

Intervention /Komparator:

- Triple-Therapie mit 2 NRTIs und einem 3. Regime-definierendem Wirkstoff
- Vergleich der Triple-Therapien anhand ders 3. Wirkstoffs
- Lamivudine and emtricitabine were regarded as interchangeable.
- excluded: ART regimens with a single antiviral drug and those with two drugs that included one or more NRTIs were not deemed eligible. Similarly, with the exception of boosted regimens, ART regimens with four or more drugs were not eligible. Trials failing to report on backbone distribution or reporting imbalanced backbone distributions were excluded.

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Netzwerkmetanalyse

- using Bayesian hierarchical models

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

- None of the studies were restricted to adolescents only.

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse (Netzwerkmetaanalyse):

- Viral suppression at 48 weeks and at 96 weeks
 - 70 trials including 31 404 patients
 - Ergebnis der Netzwerkanalyse (siehe Abbildung)
 - Dolutegravir was significantly better than efavirenz at 48 weeks and at 96 weeks.
 - Raltegravir was the only other treatment statistically superior to efavirenz
 - Lopinavir fared worst and was inferior to normal-dose efavirenz in addition to all INSTI drugs.
 - INSTI drugs, particularly dolutegravir, showed better viral suppression outcomes against most other third drugs; however, a comparison between INSTI drugs found that cobicistatboosted elvitegravir was inferior to dolutegravir and that this comparison was statistically significant at 96 weeks.
 - Low-dose efavirenz was statistically superior to nevirapine only at 96 weeks.
 - Rilpivirine was also superior to nevirapine.
- mortality, AIDS defining illnesses, serious adverse events
 - Keine aussagefähigen Daten (zu wenig Ereignisse)

EFV	1.90 (1.40-2.59)	1.45 (1.07-1.95)	1.10 (0.77-1.59)	0.69 (0.48-1.03)	0.93 (0.74-1.18)	0.99 (0.71-1.40)	0.49 (0.30-0.82)	1.19 (0.73-1.95)	1.34 (0.92-1.94)
1.87 (1.34-2.64)	DTG	0.76 (0.56-1.03)	0.58 (0.37-0.92)	0.36 (0.24-0.56)	0.49 (0.35-0.69)	0.52 (0.37-0.74)	0.26 (0.14-0.47)	0.63 (0.35-1.11)	0.71 (0.44-1.14)
1.40 (1.02-2.59)	0.75 (0.53-1.05)	RAL	0.76 (0.49-1.18)	0.48 (0.32-0.73)	0.64 (0.47-0.88)	0.68 (0.48-0.97)	0.34 (0.19-0.61)	0.82 (0.46-1.44)	0.93 (0.57-1.49)
1.28 (0.87-1.89)	0.68 (0.41-1.14)	0.91 (0.56-1.50)	EVG/c	0.63 (0.39-1.03)	0.84 (0.59-1.22)	0.90 (0.57-1.44)	0.45 (0.24-0.83)	1.09 (0.58-1.98)	1.22 (0.72-2.03)
0.76 (0.59-0.98)	0.40 (0.27-0.60)	0.54 (0.37-0.78)	0.59 (0.38-0.92)	LPV/r	1.34 (0.96-1.85)	1.43 (1.00-2.00)	0.72 (0.39-1.27)	1.73 (0.91-3.11)	1.94 (1.12-3.21)
0.90 (0.74-1.10)	0.48 (0.33-0.69)	0.64 (0.46-0.89)	0.70 (0.48-1.04)	1.18 (0.92-1.54)	ATV/r	1.07 (0.78-1.48)	0.54 (0.31-0.92)	1.28 (0.73-2.20)	1.45 (0.92-2.22)
0.91 (0.66-1.28)	0.49 (0.33-0.72)	0.65 (0.45-0.94)	0.71 (0.44-1.16)	1.21 (0.87-1.69)	1.02 (0.74-1.40)	DRV/r	0.50 (0.27-0.90)	1.20 (0.65-2.17)	1.36 (0.80-2.21)
0.87 (0.70-1.07)	0.46 (0.32-0.68)	0.62 (0.43-0.89)	0.68 (0.44-1.04)	1.15 (0.85-1.54)	0.97 (0.76-1.23)	0.95 (0.65-1.37)	NVP	2.42 (1.18-4.88)	2.72 (1.46-5.11)
1.16 (0.67-2.02)	0.62 (0.33-1.17)	0.82 (0.44-1.55)	0.90 (0.46-1.77)	1.52 (0.83-2.59)	1.29 (0.72-2.31)	1.26 (0.67-2.39)	1.33 (0.74-2.40)	low EFV	1.13 (0.61-2.13)
1.18 (0.90-1.55)	0.63 (0.41-0.98)	0.85 (0.55-1.28)	0.92 (0.57-1.48)	1.57 (1.07-2.25)	1.32 (0.93-1.83)	1.29 (0.83-1.98)	1.36 (0.96-1.92)	1.02 (0.56-1.87)	RPV

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

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

Data are OR (95% CI) of the row treatment relative to the column treatment (eg, the effect of dolutegravir relative to efavirenz is 1.87 with respect to viral suppression at 48 weeks). Bold values indicate comparisons that are statistically significant. ORs above 1 indicate higher efficacy in viral suppression. OR=odds ratio. EFV=efavirenz. DTG=dolutegravir. RAL=raltegravir. EVG/c=cobicistat-boosted elvitegravir. LPV/r=ritonavir-boosted lopinavir. ATV/r=ritonavir-boosted atazanavir. DRV/r=ritonavir-boosted darunavir. NVP=nevirapine. RPV=rilpivirine.

- drug-emergent serious adverse events
 - 39 trials and 20 650 patients
 - Most treatments were not statistically different from one another, with the exception of nevirapine, which was worse than all other treatments but one.
- discontinuations due to adverse events
 - Low-dose efavirenz, ritonavir-boosted darunavir, and INSTIs tended to be protective of discontinuations due to adverse events relative to standard-dose efavirenz.
 - The most protective effect relative to efavirenz was that of dolutegravir, followed by low-dose efavirenz.
- all-cause discontinuations
 - We found that all treatment effects relative to efavirenz were attenuated, with only dolutegravir and raltegravir remaining significantly better than efavirenz.
- CD4 cell count
 - 66 trials including 28 728 patients
 - At 24 weeks, only one comparison reached statistical significance, with dolutegravir showing a mean increase in CD4 count of 34 cells per μL (95% credible interval [CrI] 3.46–64.76) compared with standard-dose efavirenz.
 - At 48 weeks, a larger and better connected network found that all three INSTI drugs (dolutegravir, raltegravir, and cobicistatboosted elvitegravir) were superior to standard-dose efavirenz, with the mean differences in CD4 counts of 22.93 cells per μL for

dolutegravir, 20.09 cells per μL for raltegravir, and 18.45 cells per μL for cobicistat-boosted elvitegravir. We also found that both dolutegravir and raltegravir were superior to ritonavir-boosted protease inhibitors atazanavir and darunavir. Low-dose efavirenz was superior to standard-dose efavirenz (mean difference 25.49; 95% CrI 6.66–44.37).

Robustheit der Ergebnisse der Netzwerkmetaanalyse

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

Fazit der Autoren

The evidence suggests that dolutegravir is superior to standard-dose efavirenz, both as third drug, with respect to viral suppression and rates of discontinuation, whereas low-dose efavirenz is superior to standard-dose efavirenz with respect to rates of discontinuation and gains in CD4 cell counts.

(...) INSTIs compared with efavirenz, and to this end our results suggest a clear hierarchy within the INSTI class, with dolutegravir being the most efficacious, followed by raltegravir, and then elvitegravir.

In conclusion, our systematic literature review found that among ART-naive patients, the use of an INSTI plus two NRTIs, particularly dolutegravir and raltegravir, has superior efficacy and tolerance to regimens of efavirenz plus two NRTIs, and that low-dose efavirenz is non-inferior to standard-dose efavirenz.

Rutherford et al., 2016 [34].

Dolutegravir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Efavirenz Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors As Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV: A Systematic Review

Fragestellung

In this paper we systematically review the efficacy and safety of DTG in combination with two NRTIs compared to the current WHO standard regimen of EFV with two NRTIs. The two NRTI backbones that we examine include ABC/3TC/DTG and TDF/3TC or FTC plus DTG.

Methodik

Population:

- HIV-1-infected, ARTnaïve adult patients

Intervention:

- DTG plus two NRTIs

Komparator:

- EFV plus two NRTIs

Endpunkte:

- clinical progression
- death
- viral suppression to non-detectable levels
- discontinuation of therapy
- immunologic recovery
- acquired resistance
- Grade III and IV severe adverse reactions

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs (934 participants)

Qualität der Studien:

- risk of bias across both trials was moderate

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

Studienergebnisse:

- Klinische Progression: kein Gruppenunterschied (moderate quality evidence)
- Mortalität: kein Gruppenunterschied (low quality evidence)
- Viral suppression to <50 copies/mL
 - Nach 48 Wo. RR 1,10 (95%-CI 1,04;1,16), I²=0% (high quality evidence)
 - Nach 96 Wo. RR 1,12 (95%-CI 1,04;1,21), I²=0% (moderate quality evidence)
- Therapieabbruch
 - Nach 96 Wo. RR 0,27 (95%-CI 0,15;0,50), 1 RCT, n=833 (low quality evidence)
 - Nach 144 Wo. RR 0,28 (95%-CI 0,16;0,48), 1 RCT, n=833 (low quality evidence)
- Serious Adverse Events: keine Gruppenunterschiede (low quality evidence)
- Antiretrovirale Resistenz
 - INI resistance mutation: keine Resistenzen nach 96 Wo.
 - NRTI or NNRTI resistance mutation at 96 weeks: RR 0,09 (0,01;0,71), 0 Resistenzen DTG vs. 10 Resistenzen EFV, 2 RCTs, n=934

Fazit der Autoren

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

Wang H et al., 2016 [39].

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

Fragestellung

to compare the efficacy and safety of TAF versus TDF in antiretroviral regimens for patients with HIV-1 and ultimately provide evidence for clinical application of TAF

Methodik

Population:

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

Intervention / Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 3/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

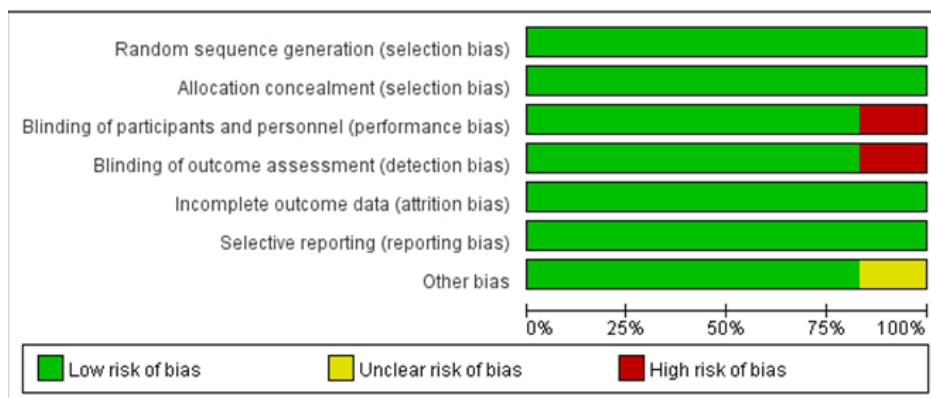
- 6 RCTs (n=5888)

Charakteristika der Population:

- 4 RCTs mit therapienaiven, 2 mit vortherapierten Patienten;

Qualität der Studien:

- alle RCTs mit low-risk of bias



Studienergebnisse:

- Viral suppression to <50 copies/mL RNA nach 48 Wochen
 - 93,6% in der TAF vs. 91,2% in der TDF-Gruppe, RR 1,02 (95%-CI 1,01;1,04), I²=9%, 5 RCTs, n=4.154
 - Kein signifikanter Unterschied in den RCTs mit therapienaiven Patienten
 - Vortherapierte Patienten: 96,4% in der TAF vs. 93,1% in der TDF-Gruppe, RR 1,03 (95%-CI 1,01;1,06), I²=33%, 2 RCTs, n=1.997
- virologic failure with resistance nach 48 Wochen
 - 0,8% in der TAF vs. 0,72% in der TDF-Gruppe, RR 1,03 (95%-CI 0,58;1,83), I²=0%, 6 RCTs, n=5.888
- Adverse events nach 48 Wochen
 - AEs insgesamt: keine Gruppenunterschiede, RR 1,05 (95%-CI 0,94;1,17), I²=79%, 4 RCTs, n=2.422
 - Grade 3 or 4 laboratory abnormalities: keine Gruppenunterschiede, RR 1,03 (95%-CI 0,86;1,23), I²=0%, 3 RCTs, n=2.056

Fazit der Autoren

Overall, in this meta-analysis, at week 48, viral suppression rates were similar between TAF and TDF group (90.2% vs 89.5%) for the naïve patients. Interestingly, the rate was higher in patients who switched to TAF regimens compared with patients who continued previous TDF regimens

(96.4% vs 93.1%). (...) Compared with TDF, TAF seemed to have advantages of improving renal and bone parameters for naive and experienced patients.

Hemkens LG et al., 2015 [28].

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

Fragestellung

To assess effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based treatments, including commonly used fixed dose co-formulations, on various patient-important outcomes and surrogate markers in ART-naive patients

Methodik

Population:

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

Intervention:

- TDF based treatment

Komparator:

- any other ART without TDF

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 trials (8297 patients)

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

- High risk of bias in 17 of 22 studies due to open study design, unclear randomization process and high attrition bias (large proportions of randomized patients not or not clearly included in analyses)
- Low risk of bias in 2 studies
- Unclear risk of bias in 3 studies

Studienergebnisse: TDF-based regimens versus other regimens

- Clinical events and deaths (18 studies): no sign. differences
 - RR for death: 0.88 (95%CI 0.60 to 1.30), $I^2=0\%$
 - RR for AIDS: 0.82 (95%CI 0.58 to 1.16), $I^2=0\%$
 - RR for fractures: 0.97 (95%CI 0.68 to 1.37), $I^2=0\%$
 - Effects similar in studies comparing TDF/FTC with ABC/3TC.
- no outcome data on quality of life
- Data on cardiovascular events, renal failure, proteinuria, and rash were very inconsistently reported using very heterogeneous definitions and were therefore not pooled
- Virological failure at 48 weeks (16 trials): no sign. differences
 - RR for “free of virological failure” (HIV-1-RNA levels <50 copies/ml) 1.03 (95%CI 0.99–1.07), $I^2=50\%$
 - Similar effects in trials comparing TDF/FTC with ABC/3TC (RR 1.02; 0.95–1.10), $I^2=79\%$
- CD4 cell count (14 trials): no sign. difference
 - mean difference (MD ;95%CI): 0.55 cells/ml (-15.24 to 16.33); $I^2=72\%$
- Lipid levels (8 trials): significantly decreased with TDF-based regimens versus other regimens: MD (95%CI):
 - LDL-cholesterol -9.53 mg/dl (-12.16 to -6.89); $I^2=14\%$
 - HDL-cholesterol -2.97 mg/dl (-4.41 to -1.53); $I^2=39\%$
 - total cholesterol -18.42 mg/dl (-22.80 to -14.04); $I^2=54\%$
 - triglycerides -29.77 mg/dl (-38.61 to -20.92); $I^2=0\%$
 - Similar effects in trials comparing TDF/FTC-based regimens with ABC/3TC-based regimens.
- Estimated glomerular filtration rate (8 trials)
 - Renal function significantly decreased over 48 weeks with TDF-based regimens vs other regimens: mean difference (95%CI): -3.47 ml/minute (-5.89 to -1.06); $I^2=74\%$
- Bone mineral density (4 trials)
 - greater relative decrease with TDF-containing treatments: MD (95%CI): hip: -1.41% (-1.87 to -0.94; $I^2=0\%$); lumbar spine: -1.26% (-1.84 to -0.68; $I^2=0\%$);
 - Similar effects in trial (n=1) comparing TDF/FTC with ABC/3TC
- Body fat (2 studies): No significant difference in changes of trunk and limb fat, no heterogeneity between trials

Fazit der Autoren

This analysis found no different comparative effects of TDF-based and non-TDF-based treatments on mortality, AIDS-defining events, fractures, CD4 cell count, and virological failure. Tenofovir disoproxil fumarate-based regimens were associated with more favorable lipid levels, but reduced BMD and eGFR. Effects were similar in trials comparing TDF/FTC versus ABC/3TC-based regimens, in particular for virological failure in relation to baseline viral load.

Kommentare zum Review

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

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

3.4 Leitlinien

Saag MS et al., 2018 [35].

International Antiviral Society-USA Panel

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

Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and EMBASE literature searches up to April 2018

LoE / GoR

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

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

Sonstige methodische Hinweise

- Finanzierung durch die „IAS–USA - a not-for-profit, mission-based, nonmembership, educational organization“
- Col erfasst und bewertet
- Empfehlungen hervorgehoben, aber nicht mit Literatur verknüpft

Recommended Initial Regimens

Box 2. Selected Recommendations for Initial ART Regimens^a

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

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

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

- Darunavir/cobicistat plus TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A1a)^e
- Darunavir boosted with ritonavir plus TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A1a)^e
- Efavirenz/TDF/emtricitabine (evidence rating A1a)
- Elvitegravir/cobicistat/TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A1a)^e
- Raltegravir plus TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A1a for TDF)^e
- Rilpivirine/TAF (or TDF)/emtricitabine (if pretreatment HIV RNA level is <100 000 copies/mL and CD4 cell count is >200/μL) (evidence rating A1a)^e

TDF is not recommended for individuals with or at risk for kidney or bone disease (osteopenia or osteoporosis) (evidence rating BIII).

Initial 2-drug regimens are only recommended in the rare situations in which a patient cannot take abacavir, TAF, or TDF (evidence rating B1a).

Pregnant individuals with HIV infection should initiate ART for their own health and to reduce the likelihood of HIV transmission to the infant (evidence rating A1a).



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

- ^a Components separated with a slash (/) indicate that they are available as coformulations.
- ^b There are fewer long-term safety and efficacy data with bictegravir than with dolutegravir.
- ^c There are important considerations related to interim reports of potential teratogenicity of dolutegravir when initiated before conception. See text for details.
- ^d Testing for HLA-B*5701 allele should be performed before abacavir use (evidence rating A1a); patients who test positive should not be given abacavir (evidence rating A1a). Because it typically takes several days or longer to obtain results for HLA-B*5701 testing, tenofovir-containing regimens should be used when starting ART on the same day as HIV diagnosis or until HLA-B*5701 testing results are available. In patients with or at high risk for cardiovascular disease, a tenofovir-containing regimen, rather than an abacavir-containing regimen, should be used if possible.
- ^e In settings in which TAF/emtricitabine is not available or if there is a substantial cost difference, TDF (with emtricitabine or lamivudine) is effective and generally well tolerated, particularly if the patient does not have, or is not at high risk for, kidney or bone disease.

When and How to Switch

Box 3. Selected Recommendations for When and How to Switch ART Regimens

- Review of the ART treatment history, regimen tolerability, comedications, and results of prior resistance tests is recommended before any treatment switches are made (evidence rating A1a).
- In patients with NRTI mutations, switching from a boosted PI to a regimen containing a drug with a low genetic barrier to resistance (eg, NNRTI or raltegravir) is not recommended (evidence rating A1a).
- HIV viral load should be checked 1 month after switching regimens to ensure virologic suppression has been maintained (evidence rating BIII).

Switching When Virologically Suppressed

- Patients taking older ART drugs with known toxicity should be questioned carefully to identify subtle adverse effects of which they may be unaware or that they may not attribute to the drug. The presence of these toxicities should prompt a change in regimen (evidence rating BIII).
- In general, if the older regimen is well tolerated without evidence of toxicity, there is little reason to switch to a newer regimen (evidence rating BIII).
- Proactive switching from TDF to TAF is recommended for patients at high risk of renal or bone toxicity (evidence rating B1a). Review of comedications is essential to ensure no change in dosing is required with the use of TAF.
- Switching from 3-drug regimens to certain 2-drug regimens in the setting of viral suppression, using dolutegravir/rilpivirine (evidence rating A1a), a boosted PI with lamivudine (evidence rating A1a), or dolutegravir with lamivudine (evidence rating A1a) can be used in patients with no prior virologic failure or transmitted drug resistance. (Longer-term follow-up is needed to confirm the durability of these strategies).
- Patients who are co-infected with HIV and HBV should receive a regimen that contains 2 drugs active against HBV, usually TAF or

TDF plus lamivudine or emtricitabine, in addition to a third ART drug (evidence rating A1a). Such patients should generally not be switched to 2-drug ART.

- Monotherapy with boosted PIs or dolutegravir is not recommended (evidence rating A1a).

Switching for Virologic Failure

- Resistance testing is recommended while taking the failing ART regimen or within 4 weeks of stopping (evidence rating A1a).
- Virologic failure should be confirmed and, if resistance is identified, a prompt switch to another active regimen using results of current and past resistance testing to prevent accumulation of additional resistance mutations is recommended (evidence rating B1a).
- Dolutegravir, plus 2 NRTIs (with at least 1 active by genotype) is recommended after initial treatment failure with an NNRTI (evidence rating A1a).
- A boosted PI plus 2 NRTIs (with at least 1 active NRTI) are recommended for initial treatment failure of an InSTI-containing regimen (evidence rating AIII).
- Dolutegravir plus at least 1 fully active other agent may be effective in the setting of raltegravir or elvitegravir resistance. Dolutegravir should be dosed twice daily in this setting (evidence rating BIII).
- A single active agent added to a failing regimen is not recommended (evidence rating A1a).
- For multiclass resistance, the next regimen should be constructed using drugs from new classes if available (evidence rating BIII).

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; HBV, hepatitis B virus; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

British HIV Association (BHIVA), 2016 [7].

British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)

Fragestellung

- To provide guidance on best clinical practice in the treatment and management of adults with HIV infection on antiretroviral therapy (ART).
- The scope includes: (i) guidance on the initiation of ART in those previously naïve to therapy; (ii) support of people living with HIV (PLWH) on treatment; (iii) management of individuals experiencing virological failure; and (iv) recommendations in specific populations where other factors need to be taken into consideration.
- Specific populations include adolescents.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- syst. Literaturrecherche/-bewertung
- Konsensusprozess
- Beteiligung von 2 Patientenvertretern an der Leitlinienentwicklung
- öffentliches Stellungnahmeverfahren

Recherche/Suchzeitraum:

- October 2011 – August 2014 in Medline, Embase, The Cochrane library
- Abstracts from selected conferences were searched between 1 January 2011 and July 2015.
- For the 2016 interim update the panel reviewed newly licensed products and the writing panel developed a consensus opinion based on critic endpoints; appropriate sections were updated. Formal GRADE analysis of these products will be included in the 2017 update. Small changes were made to the virological failure section.
- All 2016 amendments are highlighted (*Hinweis der FBMed: Markierung unvollständig dargestellt*).

LoE / GoR

- BHIVA has adopted the modified GRADE system for its guideline development.
- In addition to graded recommendations, good practice points (GPP) were formulated, which are recommendations based on the clinical judgement and experience of the working group.

Strength of recommendation	
Grade 1	A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we recommend')
Grade 2	A Grade 2 recommendation is a weaker or conditional recommendation, where the risks and benefits are more closely balanced or are more uncertain. ('we suggest')
Quality of Evidence	
Grade A	Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed RCTs, or overwhelming evidence of some other sort (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all

	potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect.
Grade B	Grade B evidence means moderate-quality evidence from randomized trials that suffer from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with special strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of most potential sources of bias.
Grade C	Grade C evidence means low-quality evidence from controlled trials with several very serious limitations or observational studies with limited evidence on effects and exclusion of most potential sources of bias.
Grade D	Grade D evidence on the other hand is based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there is likely to be little confidence in the effect estimate.

Sonstige methodische Hinweise

- Detaillierte Darstellung der Methodik sowie die Bewertung der Evidenz nach GRADE ist im Appendix der Leitlinie verfügbar.
- The guidelines will be next fully updated and revised in 2017.
- NHS Evidence has accredited the process used by the British HIV Association (BHIVA) to produce guidelines. Accreditation is valid for five years from July 2012 and is applicable to guidance produced using the processes described in the British HIV Association (BHIVA) Guideline Development Manual. More information on accreditation can be viewed at www.nice.org.uk/accreditation .

5.0 What to start

5.1 Summary of recommendations

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

Table 5.1. Summary recommendations for choice of ART

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Which nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone

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

The caution regarding baseline viral load does not apply if abacavir/lamivudine is used with dolutegravir (2A).

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

5.4 Which third agent

- We recommend therapy-naïve individuals start combination ART containing atazanavir/r, darunavir/r, dolutegravir, elvitegravir/c, raltegravir or rilpivirine as the third agent (1A).
- We suggest that for therapy-naïve individuals, efavirenz is an acceptable alternative third agent (1A).

Erläuterungen / Zusammenfassung: When selecting a third agent from either the preferred or alternative options, factors such as potential side-effects, dosing requirements, dosing convenience, individual preference, co-morbidities, drug interactions and cost should be considered. In summary, efavirenz should no longer remain a preferred third agent and should now be considered an alternative. Because of similar critical treatment outcomes, atazanavir/r,

darunavir/r, dolutegravir elvitegravir/c, raltegravir and rilpivirine are all recommended as preferred third agents (with the caveat that rilpivirine is only recommended within its licence in individuals with a baseline viral load less than 100,000 copies/mL).

5.5 Novel antiretroviral therapy strategies

- We recommend against the use of PI monotherapy as initial therapy for treatment-naïve patients (1C).
- We suggest the use of darunavir/r-based dual ART regimen with raltegravir in treatment-naïve patients with CD4 count >200 cells/ μ L and viral load <100,000 copies/mL where there is need to avoid abacavir, tenofovir-DF or tenofovir-AF (2A).
- We recommend against the use of PI-based dual ART with a single NNRTI, NRTI or CCR5 receptor antagonist for treatment-naïve patients (1B).

6.0 Supporting individuals on therapy

6.3.2 Switching antiretrovirals in combination antiretroviral therapy

6.3.2.1 Recommendations

- We recommend, in individuals on suppressive ART regimens, consideration is given to differences in side-effect profile, drug–drug interactions and drug-resistance patterns before switching any ARV component (GPP).
- In individuals with previous NRTI resistance mutations, we recommend against switching a PI/r to either an NNRTI or an INI as the third agent (1B).

6.3.3 Protease inhibitor monotherapy

- We recommend against the use of PI monotherapy for routine ART (1A).
- We recommend against the use of PI monotherapy for individuals whose initial regimen has failed or who have established resistance to one more antiretroviral drugs (1A).

6.3.4 Treatment with one boosted protease inhibitor and one NRTI

- We suggest that a boosted PI plus lamivudine as an alternative to three-drug ART in individuals with viral suppression (2A)

7.0 Managing virological failure

7.3 Individuals with no or limited drug resistance

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

PI/c with the addition of at least one, preferably two, active agents of which one has a novel mechanism of action (1C).

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

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

- We recommend individuals with persistent viraemia and with limited options to construct a fully suppressive regimen are discussed at an MDT inclusive of a virologist /referred for expert advice (or through virtual clinic referral) (GPP).
- We recommend individuals with extensive drug resistance are switched to a new ART regimen containing at least two and preferably three fully active agents with at least one active PI/r such as twice-daily darunavir/r and one agent with a novel mechanism (an INI, maraviroc or enfuvirtide) with etravirine an option based on viral susceptibility (1C).
- We recommend in individuals without DRV resistance associated mutations, boosted-DRV can be given once daily (1C)
- We recommend individuals with extensive drug resistance including reduced darunavir susceptibility receive dolutegravir as the INI (1C).
- We suggest that consideration on an individual basis should be given to whether inclusion of NRTIs with reduced activity on genotypic testing will provide additional antiviral activity if the regimen
- includes three fully active drugs including a boosted PI (2C).
- We recommend all individuals receive intensive adherence support at the start and at regular intervals to support them on their new ART combination (GPP).

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

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

World Health Organization (WHO), 2016 [40].

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach; second edition

Fragestellung

These guidelines provide guidance on the diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the care of people living with HIV and the use of antiretroviral (ARV) drugs for treating and preventing HIV infection.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der Leitlinienversion von 2013
- Internationale, multidisziplinäre Expertengruppe mit Patientenvertretung und Vertretung durch Zivilgesellschaften
- syst. Literaturrecherche
- Konsensusprozesse
- Externer Reviewprozess
- Interessenskonflikte offengelegt

Recherche/Suchzeitraum:

- This edition updates the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs following an extensive review of evidence and consultations in mid-2015, shared at the end of 2015, and now published in full in 2016.

LoE / GoR

- Bewertung der Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach GRADE

Sonstige methodische Hinweise

- Age groups definition used in these guidelines
 - An adult is a person older than 19 years of age.
 - An adolescent is a person 10–19 years of age inclusive.
 - A child is a person 1 to younger than 10 years of age.
 - An infant is a child younger than 1 year of age.
- Unterteilung der Empfehlungen

Existing recommendation (not changed in 2016)

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

Existing recommendation (reviewed and updated in 2016)

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

NEW

New recommendation (2016)

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

What to start: First-line ART

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

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

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

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


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

^d Conditional recommendation, moderate-quality evidence.

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

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

First-line ART for adults (older than 19 years of age)

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

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

3TC lamivudine, AZT zidovudine, d4T stavudine, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, NVP nevirapine, TDF tenofovir

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Second-line ART for adults and adolescents (older than 10 years of age)

Table 4.16. Summary of preferred second-line ART regimens for adults and adolescents

Target population	Preferred second-line regimen ^a	
Adults and adolescents	If d4T or AZT was used in first-line ART	TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r or LPV/r ^{b,c}
	If TDF was used in first-line ART	AZT + 3TC + ATV/r or LPV/r ^{b,c}
Pregnant or breastfeeding women	Same regimens as recommended for adults and adolescents	
HIV and TB coinfection	If rifabutin is available	Standard PI-containing regimens as recommended for adults and adolescents
	If rifabutin is not available	Same NRTI backbones as recommended for adults and adolescents plus double-dose LPV/r (that is, LPV/r 800 mg/200 mg twice daily) ^d
HIV and HBV coinfection	AZT + TDF + 3TC (or FTC) + (ATV/r or LPV/r) ^b	



^a ABC and didanosine (ddI) can be used as NRTI back-up options but add complexity and cost without clinical advantages.

^b DRV/r can be used as an alternative PI option.

^c RAL + LPV/r can be used as an alternative second-line regimen (conditional recommendation, low-quality evidence).

^d Standard LPV/r and RTV-boosted saquinavir (SQV/r) doses with an adjusted dose of RTV (that is, LPV 400 mg/ RTV 400 mg or SQV 400 mg /RTV 400 mg twice daily) can be used as alternative options.

3TC lamivudine, ATV atazanavir, AZT zidovudine, d4T stavudine, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, NRTI nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NVP nevirapine, PI protease inhibitor, r or RTV ritonavir, TDF tenofovir.

- Second-line ART in adults should consist of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI).
- The following sequence of second-line NRTI options is recommended:
 - After failure on a TDF + 3TC (or FTC)-based first-line regimen, use AZT + 3TC as the NRTI backbone in second-line regimens.
 - After failure on an AZT or d4T + 3TC-based first-line regimen, use TDF + 3TC (or FTC) as the NRTI backbone in second-line regimens.
- Use of NRTI backbones as a fixed-dose combination is recommended as the preferred approach (strong recommendation, moderate-quality evidence).
- Heat-stable fixed-dose combinations of ATV/r and LPV/r are the preferred boosted PI options for second-line ART (strong recommendation, moderate-quality evidence).
- Heat-stable fixed-dose combinations of DRV/r can be used as an alternative boosted PI option for second-line ART (conditional recommendation, low-quality evidence). 
- A combination of RAL plus LPV/r can be used as an alternative second-line ART regimen (conditional recommendation, low-quality evidence). 

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



Third-line ART

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

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

Table 4.19. Summary of sequencing options for first-, second- and third-line ART regimens in adults, adolescents, pregnant women and children

Population	First-line regimens	Second-line regimens	Third-line regimens
Adults and adolescents (>10 years)	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r ^a 2 NRTI + DRV/r ^b	DRV/r ^b + DTG ^c (or RAL) ± 1–2 NRTIs
	2 NRTIs + DTG	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r	DRV/r ^b + 2 NRTIs ± NNRTI
		2 NRTI + DRV/r	Optimize regimen using genotype profile
Pregnant or breastfeeding women	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r ^a 2 NRTIs + DRV/r ^b	DRV/r ^b + DTG ^c (or RAL) ± 1–2 NRTIs
		Children (0–10 years)	If less than 3 years: 2 NRTIs + RAL ^d
If older than 3 years: 2 NRTIs + EFV or RAL	DRV/r ^g + RAL (or DTG) ^f ± 1–2 NRTIs		
2 NRTI + EFV			2 NRTIs + ATV/r ^e or LPV/r

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

^b In PI-experienced patients, the recommended DRV/r dose should be 600 mg/100 mg twice daily.

^c Safety and efficacy data on the use of DTG in adolescents younger than 12 years and pregnant women are not yet available.

^d If RAL is not available, no change is recommended unless in the presence of advanced clinical disease progression or lack of adherence, specifically because of poor palatability of LPV/r. In this case, switching to a second-line NVP-based regimen should be considered. Based on approval of the use of EFV in children less than 3 years of age, an EFV-based regimen could be considered as an alternative. However, more data are needed to inform how best to use EFV in this population (see Table 4.18).

^e ATV/r can be used as an alternative to LPV/r in children older than 3 months of age. However, the limited availability of suitable formulations for children younger than 6 years of age, the lack of an FDC and the need for separate administration of RTV booster should be considered when choosing this regimen.

^f RAL can be used in children failing PI-based second-line treatment when DTG is not available and when RAL has not been used in a previous regimen. DTG is currently approved only for children 12 years and older; however, studies are ongoing to determine dosing in younger children, and approval for lower age groups is expected in the near future.

^g DRV/r should not be used in children younger than 3 years of age.

ATV atazanavir, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, LPV lopinavir, NNRTI non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NRTI nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NVP nevirapine, PI protease inhibitor, r ritonavir, RAL raltegravir.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG), 2017 [9]. (vgl. auch Spinner CD et al. 2019 [37])

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion; S2k-Leitlinie, Version 7 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 29.11.2017

Fragestellung

antiretrovirale Therapie der HIV-1-Infektion

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Version 7 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 29.11.2017
- Diese Leitlinie stellt eine konsensbasierte S2k-Leitlinie dar. Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine systematische Recherche

LoE/ GoR

Diese Empfehlungen beruhen auf randomisierten kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten, randomisierten kontrollierten Studien mit Labormarkern als Endpunkten, Kohortenstudien und weiteren klinischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Daten sowie der Meinung von Experten.

Die Empfehlungen zur Therapieeinleitung wurden in folgender Weise abgestuft:

Einstufung	Erklärung
„Soll erfolgen“	Die Therapie ist eindeutig indiziert.
„Sollte erfolgen“	Die Therapie ist indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar.
„Kann erfolgen“	Die Therapie ist vertretbar.
„Soll nicht erfolgen“	Die Therapie ist nicht indiziert.

Die Empfehlungen zur Auswahl der Substanzen bzw. Kombinationen für die Ersttherapie wurden wie folgt abgestuft:

Einstufung	Erklärung
„Empfohlen“	Bevorzugte Substanz bzw. Kombination.
„Alternative“	Kann gegeben werden, kann für bestimmte Patienten die bevorzugte Wahl darstellen.
„Nicht empfohlen“	Nur für begründete Einzelfälle, prinzipiell aber vertretbar.
„Nicht angezeigt“	Soll nicht gegeben werden.

Sofern bei den Empfehlungen eine Zustimmung von mehr als 75% der Anwesenden erreicht wurde (Starker Konsens [>95% der Teilnehmer] oder Konsens [>75-95%]), ist dies nicht extra im Text ausgewiesen. Bei mehrheitlicher Zustimmung (>50-75% der Teilnehmer) bzw. keinem Konsens (<50%) erfolgt eine Erläuterung im Text. Im Falle einer starken Ablehnung bestand die Möglichkeit, ein Minderheitenvotum abzugeben, das im Text erscheinen würde.

Sonstige methodische Hinweise

Diese Leitlinie stellt eine konsensbasierte S2k-Leitlinie dar. Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt. Die LL wird ergänzend dargestellt.

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

2.2 Initialtherapie der HIV-Infektion

Zur Initialtherapie stehen Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI bzw. NtRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Ritonavir- oder Cobicistat geboosterte Proteaseinhibitoren („PI/r“ bzw. „PI/c“) und Integrase-inhibitoren (INI) zur Verfügung. Alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem (1-2 x 100 mg/d) Ritonavir(r) oder Cobicistat (150 mg/d) stärker wirksam als ohne Booster und werden deshalb nur in dieser Kombination empfohlen (48;49). Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI, einem INI oder einem geboostertem PI haben sich als sehr wirksam, sicher und i.A. gut verträglich erwiesen (50-58;58-67)^{7,8,9}. Langzeitdaten über mehrere Jahre liegen nicht für alle Kombinationen vor. Eine Kombination von drei NRTI ist den anderen Optionen unterlegen (68).

Diese Empfehlungen zielen auf die Auswahl der Substanzen für den Therapiebeginn. Im Gegensatz zur Situation in Zulassungsstudien ist im Rahmen der Routinebehandlung zur Sicherung des Behandlungserfolges häufig ein Substanzwechsel notwendig (69). Dieser bezweckt eine Verbesserung der individuellen Verträglichkeit und die Anpassung der Therapie an die Lebenssituation der Patienten sowie an Medikamenten-Wechselwirkungen oder Begleitrisiken. Als Folge kann sich die Notwendigkeit ergeben, die Therapie mit einer hier nicht vorrangig empfohlenen oder sogar einer nicht empfohlenen Kombination fortzuführen. Dieses Vorgehen entspricht dem Stand der Erkenntnis und steht daher nicht im Widerspruch zu diesen Leitlinien.



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

Aufgrund prospektiver randomisierter Studien und ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin bei fehlender Resistenz Bestandteil jeder Primärkombination sein. Abacavir, Tenofovir-Disoproxil, Tenofovir-Alafenamid und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Emtricitabin bzw. Lamivudin erhältlich.



2.3.1 Empfohlene Kombinationen

Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen (80). Wo nötig (z.B. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, Intoleranz), können Einzelsubstanzen verordnet werden.

Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin, TAF/FTC:

Die Kombination von Tenofovir-Alafenamid (TAF) und Emtricitabin (FTC) ist in zwei Dosierungen als Einzeltablette sowie in Fixkombination mit Elvitegravir/Cobicistat, Rilpivirin oder Darunavir/Cobicistat verfügbar. Die Standard-Dosis beträgt 25 mg TAF mit 200 mg FTC, in Kombination mit Ritonavir oder Cobicistat 10 mg TAF mit 200 mg FTC. TAF weist bei gleicher Wirksamkeit eine geringere Nieren- und Knochentoxizität als TDF, jedoch keine Senkung der Blutlipidwerte auf (58;62;81;81-83;83-88)¹¹ und wird **empfohlen**, jedoch nicht in der Schwangerschaft und während einer Tuberkulose-Therapie.

Abacavir/Lamivudin, ABC/3TC:

ABC/3TC ist in Kombination mit einem PI/r, NNRTI oder INI gut wirksam und im Allgemeinen gut verträglich (54;55;89-101), es kann jedoch eine u.U. lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktion (HSR) auslösen. Diese ist mit dem HLA-B*5701 Antigen assoziiert, dessen Vorhandensein vor Therapie mittels HLA-Testung ausgeschlossen werden muss (102-104). Trotz HLA-B*5701-Negativität können in Einzelfällen HSR auftreten, sodass die Notwendigkeit zur diesbezüglichen Aufklärung und Überwachung nicht entfällt. In einer Reihe von Kohortenanalysen und Fallkontrollstudien ergab sich eine Assoziation von ABC mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen (105-109), denen allerdings andere Ergebnisse widersprechen (110). Eine Metaanalyse randomisierter Studien bestätigte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch den Einsatz von ABC nicht (111;112). Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte der Einsatz von ABC dennoch sorgfältig abgewogen werden. Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als **empfohlen** erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B*5701-negativen Patienten¹².

Tenofovir-Disoproxil/Emtricitabin, TDF/FTC:

Die Kombination von Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) und FTC ist in Kombination mit einem geboosterten PI, NNRTI oder INI gut wirksam und besser verträglich als Zidovudin/Lamivudin (113-115). Sie ist auch als Kombinationstablette mit Efavirenz (EFV), Rilpivirin (RPV) oder Elvitegravir/Cobicistat (EVG/c) erhältlich. Tenofovir-Disoproxil ist generisch als -Succinat, -Maleat oder -Phosphat in Fixkombination mit Emtricitabin verfügbar. Diese Leitlinien behalten die Abkürzung TDF für alle Salze bei. Tenofovir-Disoproxil kann zu einer proximal-tubulären Dysfunktion mit Proteinurie, Glukosurie und Phosphatverlust, einer glomerulären Niereninsuffizienz sowie einer Minderung der Knochendichte führen (116;117). Bei Kombination mit einem PI/r (insbesondere ATV/r) muss mit einer erhöhten Toxizität gerechnet werden. Wegen der im Vergleich mit TAF/FTC höheren Toxizität wird die Kombination von TDF und FTC als **Alternative** eingestuft. Die Einstufung erfolgt mit einem schwachen Konsens von 57% der Experten. 39% votierten für die Beibehaltung als „empfohlen“.

2.3.2 Weitere Kombinationen von Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga

Tenofovir-Disoproxil+Lamivudin, TDF+3TC:

TDF kann auch mit 3TC kombiniert werden. Dabei kann von vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit wie bei TDF/FTC ausgegangen werden. Die Kombination wurde in weniger Studien eingesetzt, und es gibt zumindest bei Kombination mit NNRTI, nicht jedoch mit PI/r, Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von bzw. mehr Resistenzen unter 3TC als unter FTC (118-125). Die Kombination stellt daher eine **Alternative** zu TDF/FTC dar.

Zidovudin/Lamivudin, ZDV/3TC:

die Kombination ZDV/3TC muss zweimal täglich eingenommen werden. Ihre virologische Wirksamkeit ist geringer als die von TDF/FTC (113;114) und vergleichbar mit ABC/3TC (98), bei höherer Toxizität und höherer Rate an Resistenzen bei Therapieversagen. Im Vergleich zu den beiden anderen Kombinationen ist der Anstieg der CD4+ T-Zellzahlen etwas geringer. ZDV ist mit der Entwicklung einer Lipoatrophie assoziiert. Es wird daher **nicht empfohlen**.

2.4 Integrase-Inhibitoren (INI)

Dolutegravir, DTG:

DTG weist in Kombination mit TDF/FTC und ABC/3TC im Vergleich zu EFV und DRV/r eine bessere virologische Wirksamkeit auf und ist RAL nicht unterlegen (55;56;100;126). Unter DTG traten im Vergleich zu EFV und RAL bei Therapieversagen seltener Resistenzmutationen auf. In der FLAMINGO-Studie kam es bei virologischem Versagen weder unter DRV/r noch unter DTG zu Resistenzmutationen (57;127). Dolutegravir wird für die Initialtherapie **empfohlen**.

Raltegravir, RAL:

RAL weist in Kombination mit TDF/FTC über 48 (128) und 96 Wochen (129;130) eine vergleichbare Wirksamkeit wie EFV plus TDF/FTC, weniger Nebenwirkungen und nach 192 Wochen eine leicht bessere Wirksamkeit(60) auf. In einer Präparation mit 2 Tabletten zu je 600 mg kann RAL auch einmal täglich gegeben werden (63). RAL wird für die Primärtherapie **empfohlen**.

Elvitegravir/Cobicistat, EVG/c

EVG bedarf eines pharmakologischen Boosters durch Cobicistat. Es ist nur in fixer Kombination mit TDF/FTC beziehungsweise TAF/FTC (s.o.) verfügbar. Gegenüber EFV und ATV/r besteht Nichtunterlegenheit bei vergleichbarer Häufigkeit von Nebenwirkungen (58;59;131;132). Nachteile der Fixkombinationen sind pharmakokinetische Interaktionen von Cobicistat mit Begleitmedikamenten, u.U. zu niedrige Plasmaspiegel während der Schwangerschaft und eine höhere Rate an Resistenzmutationen bei Therapieversagen im Vergleich zu ATV/r. Die Fixkombination mit TAF an Stelle von TDF weist weniger renale und ossäre Nebenwirkungen auf (82;85;133) und ermöglicht die Anwendung bis zu einer eGFR von 30 ml/min/m² (134;135) (Vgl. TDF: eGFR >70 ml/min/m²). EVG ist als TAF/FTC/EVG/Cobicistat verfügbar, das bei gleicher Wirksamkeit wie TDF/FTC/EVG/c eine geringere Toxizität aufweist (82). EVG wird als Kombinationspräparat mit TAF/FTC/Cobicistat mit den o.g. Einschränkungen **empfohlen**.

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

2.5 Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

Rilpivirin, RPV:

RPV war EFV in den ECHO- und THRIVE-Studien sowie der STAR-Studie nicht unterlegen (64;136-138). Einer besseren Verträglichkeit stand eine höhere virologische Versagerrate gegenüber, insbesondere bei Patienten mit einer Ausgangs-Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL, für die es nicht zugelassen ist. Dies galt nicht bei Umstellung auf 2 NRTI + RPV bei supprimierter Plasmavirämie (139) (s.a. 3.4). Unter RPV traten mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber NNRTI und NRTI auf als unter EFV (140;141). Zur Förderung der Resorption muss es mit einer Hauptmahlzeit eingenommen werden. RPV weist eine pH-abhängige Resorption auf und kann daher nicht mit Protonenpumpen-Inhibitoren kombiniert werden. RPV wird einmal täglich gegeben und ist auch in einer Fixkombination mit TAF/FTC oder TDF/FTC verfügbar.

RPV wird in Kombination mit TAF/FTC mit den o.g. Einschränkungen und nur bei Patienten mit einer Ausgangs-Plasmavirämie ≤ 100.000 Kopien/mL **empfohlen** und ist **bei >100.000 Kopien/mL nicht angezeigt**. Bei Kombinationen mit TDF/FTC oder ABC/3TC stellt es eine **Alternative** dar.

Efavirenz, EFV:

EFV ist Lopinavir/r bezüglich der Virussuppression überlegen (52) und Dolutegravir (100) und Raltegravir unterlegen (60); im Falle eines Therapieversagens kommt es häufiger als unter PI/r (142) und Dolutegravir zu Resistenzen (55). Unter EFV werden allergische Exantheme, Fettstoffwechselstörungen und vor allem in den ersten Wochen zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schlafstörungen und Benommenheit beobachtet, die sich zumeist im Verlauf bessern. Weiterhin können psychiatrische Nebenwirkungen (Depression) und Verlängerung der QT-Zeit auftreten. Eine Meta-Analyse klinischer Studien zeigte eine erhöhte Frequenz suizidaler Gedanken bzw. von Suizidversuchen unter EFV-haltiger Therapie (143). Neuropsychiatrische Nebenwirkungen sind die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch.

Bezüglich der Anwendung von EFV in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter wird auf die deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft verwiesen¹³. Trotz Teratogenität im Tierversuch erscheint danach ein genereller Verzicht in dieser Situation nicht notwendig. EFV ist auch in Fixkombination mit TDF und FTC verfügbar.

EFV in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga (s.o.) wird wegen der o.g. Einschränkungen **nicht empfohlen**.

Nevirapin, NVP:

Für NVP gibt es weniger Daten aus randomisierten prospektiven Langzeitstudien zur Initialtherapie als für EFV. In zwei prospektiven randomisierten Studien hat es sich als ähnlich wirksam erwiesen (144;145). Die Wirksamkeit ist mit der von Atazanavir/r vergleichbar (146), allerdings treten bei Therapieversagen häufiger Resistenzen auf (147). Nebenwirkungen umfassen kutane Arzneimittelreaktionen und Hepatotoxizität. Die Rate an allergischen Exanthenen ist etwa gleich wie bei EFV. Unter NVP wurde eine höhere Lebertoxizität beobachtet, für die nach Metaanalysen von prospektiven Studien (148) und Kohorten (149) weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung und höhere prätherapeutische CD4-Zellzahlen sowie eine vorbestehende Lebererkrankung Risikofaktoren darstellen (Tabelle 2). Daher sollten Frauen mit CD4+-Zellzahlen >250/μL und Männer mit einer CD4+-Zellzahl >400/μL zur Therapieeinleitung kein NVP erhalten. Bei einer späteren Umstellung auf NVP ist die aktuelle CD4+-Zellzahl nicht prädiktiv (150). Für NVP steht eine 400 mg-Tablette zur Verfügung, die eine einmal tägliche Dosierung erlaubt. Zu



beachten ist eine 14-tägige Eindosierungsphase mit 200 mg pro Tag bei Therapieeinleitung. Nevirapin wird wegen relativ hoher Resistenzraten und hoher Toxizität in Kombination mit 2 NRTI **nicht empfohlen**.

Etravirin, ETV:

ETV wies in einer Phase 2-Studie bei weniger Nebenwirkungen eine mit Efavirenz vergleichbare virologische Wirksamkeit auf (151). Es ist nur in der Therapie vorbehandelter Patienten gut untersucht, nur dafür und nur in Kombination mit einem PI/r zugelassen und wird daher für die Primärtherapie **nicht empfohlen**.

2.6 Proteaseinhibitoren (PI)

Darunavir/r, DRV/r; Darunavir/c, DRV/c:

DRV/r wird in der Primärtherapie in einer Dosis von 800 mg einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es war in der ARTEMIS-Studie Lopinavir/r nach 48 Wochen nicht unterlegen (152) und nach 96 Wochen überlegen (153). In offenen Vergleichsstudien mit Dolutegravir und Raltegravir war DRV/r bezüglich des virologischen Ansprechens signifikant unterlegen, jedoch ohne dass Resistenzen auftraten (57). DRV kann auch durch 150 mg Cobicistat²⁴ anstelle von Ritonavir geboostert werden (154); in Österreich ist DRV/c auch als Fixkombination verfügbar. In Deutschland steht Darunavir auch als Fixkombination mit TAF/FTC und Cobicistat zur Verfügung. Wesentliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhoe und selten Exantheme. Es bestehen Hinweise auf eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch DRV/r (155). DRV/r wird in Kombination mit TAF/FTC oder ABC/3TC **empfohlen**, mit TDF/FTC ist es eine **Alternative**.

Atazanavir/r, ATV/r:

ATV wird einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es ist LPV/r und DRV/r nicht unterlegen (156;157). Das Ansprechen war in der ACTG5202-Studie mit dem von EFV vergleichbar (97;158). In der offenen ACTG5257-Studie wurde unter ATV/r eine höhere Abbruchrate v.a. wegen Ikterus bei vergleichbarer virologischer Wirksamkeit wie DRV/r beobachtet (157). ATV kann auch mit Cobicistat anstelle von Ritonavir kombiniert werden (159). Wesentliche Nebenwirkung ist ein Ikterus durch Bilirubin-Konjugationsstörung. ATV/r ist mit dem erhöhten Risiko einer Niereninsuffizienz und vereinzelt einer Nierensteinbildung assoziiert. Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren erfordert eine Dosiserhöhung. ATV/r in Kombination mit 2 NRTI ist eine **Alternative**.

Lopinavir/r, LPV/r:

LPV/r wird zweimal täglich gegeben; einmal tägliche Gabe ist bei unvorbehandelten Patienten möglich (160-162). Wesentliche Nebenwirkungen sind gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolisch (Anstieg der Serumlipide) (156). In der D:A:D-Kohorte wurde eine kumulative Erhöhung des

kardiovaskulären Risikos und eine Assoziation mit einer Niereninsuffizienz beobachtet (107;163-165). LPV/r wird wegen höherer Toxizität als ATV/r und DRV/r für die Primärtherapie **nicht empfohlen**.

Fosamprenavir/r, FPV/r:

FPV/r wies im direkten Vergleich in der KLEAN-Studie bis 144 Wochen gegenüber LPV/r weder Vor- noch Nachteile auf (96). Es kann ein- oder zweimal täglich dosiert werden. Das Toxizitätsprofil ähnelt LPV/r, vereinzelt kommt es zu Exanthenen. Nachteile sind die fehlende Koformulierung mit Ritonavir und das Fehlen neuerer vergleichender Studien. FPV/r wird **nicht empfohlen**.

Saquinavir/r, SQV/r:

SQV/r war in der relativ kleinen GEMINI-Studie bis 48 Wochen LPV/r nicht unterlegen (166). Nebenwirkungen sind vorwiegend gastrointestinaler Natur. Wegen einer möglichen QTc-Verlängerung¹⁵ wird von einer Kombination mit anderen Medikamenten mit QTc-Verlängerung und Inhibitoren des SQV-Metabolismus abgeraten (167;168). Nachteile sind das Fehlen aktueller Studien, die zweimal tägliche Gabe und die höhere Anzahl von Tabletten. Der Einsatz von SQV/r für die Initialtherapie ist **nicht angezeigt**.

Indinavir/r, IDV, IDV/r:

Aufgrund einer ungenügenden virologischen Wirksamkeit und erheblicher diätetischer Restriktionen sowie einer hohen Toxizität (insbes. Nephrolithiasis) (169;170) sind IDV und IDV/r **nicht angezeigt**.

Ritonavir in therapeutischer Dosierung:

2 x 600 mg Ritonavir (plus zwei nRTI) ist in therapeutischer Dosierung virologisch effektiv, wird aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und der Anzahl von Tabletten jedoch nicht eingesetzt und ist **nicht angezeigt**.

2.7 CCR5-Inhibitoren

Maraviroc, MVC: MVC zeigte im Vergleich zu EFV in der MERIT-Studie bei unvorbehandelten Patienten eine geringere virologische Wirksamkeit (171). In einer Re-Analyse unter Verwendung eines höher sensitiven Korezeptor-Tropismus-Assays ergab sich kein Unterschied (172), wobei eine höhere virologische Versagerrate unter MVC einer höheren Nebenwirkungsrate unter EFV gegenübersteht. Die Kombination von Maraviroc mit DRV/r ist in der Primärtherapie und bei der Umstellung virologisch unterlegen (173-175). Die Anwendung setzt den Ausschluss eines dual- oder X4-tropen Virus mit einem ausreichend sensitiven, validierten Tropismus-Assay voraus (s. Empfehlungen zur Tropismus-Testung der DAIG¹⁶).

Wegen der geringeren Wirksamkeit als EFV sowie für die Initialtherapie fehlender Zulassung wird MVC **nicht empfohlen**.

2.9 Nukleosidanaloga-freie duale Initialtherapie

In der NEAT001-Studie war RAL + DRV/r im Vergleich mit TDF/FTC+DRV/r nicht unterlegen, wies jedoch eine etwas höhere Rate virologischen Versagens mit mehr Resistenzentwicklung auf (176;177) und wird daher **nicht empfohlen**. Die Kombination von RAL mit LPV/r ergab in der Phase-2-Studie PROGRESS keinen Unterschied der virologischen Wirksamkeit gegenüber 2 NRTI + LPV/r (178). Die MODERN-Studie hat für die Kombination von DRV/r und MVC 150 mg täglich eine höhere Versagerrate als DRV/r mit TDF/FTC gezeigt (173) (s. 2.7). Nukleosidanaloga-freie duale Kombinationen helfen, spezifische Nukleosid-/Nukleotidanaloga-Toxizitäten zu vermeiden, eine insgesamt geringere Toxizität ist jedoch weder für die Initialtherapie noch für die Therapieumstellung bei supprimierter Viruslast belegt (179). Die Kombination von PI/r oder PI/c mit INSTI oder MVC wird daher für die Initialtherapie **nicht empfohlen**.

2.10 Nukleosidanaloga-reduzierte duale Initialtherapie

In der GARDEL-Studie zeigte die Kombination von LPV/r und 3TC (beide 2x täglich gegeben) eine Nichtunterlegenheit gegenüber LPV/r mit zwei Nukleosidanaloga (180). Im Kontrollarm kam es häufiger zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse; 54% der Kontrollen erhielten eine in diesen Leitlinien nicht mehr empfohlene ZDV-haltige Therapie. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Kombinationen mit DRV/r ist daher unklar, eine Bestätigung durch weitere Studien steht aus. Die Kombination von PI/r und 3TC wird daher für die Primärtherapie **nicht empfohlen**, kann jedoch in der Erhaltungstherapie eine Option sein (181-187) (s.a. 3.4.)

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TAF/FTC¹ -ABC/3TC² <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TDF/FTC³ -TDF³ + 3TC 	+	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dolutegravir -Raltegravir -Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Rilpivirin⁴ (+TAF/FTC) <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Darunavir/r⁶ oder Darunavir/c⁷ (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> -Atazanavir/r⁶ oder Atazanavir/c⁷

Tabelle 2: Empfohlene und alternative Kombinationen

2.8 Monotherapie

Eine Monotherapie mit NRTI oder NNRTI oder Zweifachkombinationen dieser Substanzen sind wegen kurzer Wirksamkeit und rascher Resistenzentwicklung **nicht angezeigt**.

Eine Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor zeigt als Initialtherapie eine geringere Wirksamkeit Patienten (188) und ist daher ebenfalls **nicht angezeigt**. Eine Umstellung auf eine PI/r-Monotherapie kann jedoch in Einzelfällen als Erhaltungstherapie-Strategie nach längerer Virussuppression vertretbar sein, da die Option einer Reintensivierung mit zwei Nukleosidanaloga (189-192) besteht (s.a. 3.4). Eine Monotherapie mit Dolutegravir geht mit einer erhöhten Rate an virologischem Versagen einher (193-195) und ist daher ebenfalls **nicht angezeigt**.

3.4 Therapiewechsel

Ein Alternativregime bei **Therapieversagen** sollte mindestens zwei neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten (221), bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war (212). Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und ART-Regime mitberücksichtigt werden sollten. In besonderen Einzelfällen mit breiten Resistenzen kann bei Vorliegen einer M184V-Mutation (Resistenz gegen 3TC und FTC) und fehlenden Optionen für eine wirksame Kombination die Fortführung einer Lamivudin-Monotherapie sinnvoll sein (222), bis bessere Optionen zur Verfügung stehen.

Entscheidungen über Therapien bei Resistenz erfordern Spezialkenntnisse und sollten von besonders erfahrenen und geschulten Ärztinnen und Ärzten bzw. in enger Absprache mit ihnen getroffen werden.

Änderungen einer effektiven Therapie können durch Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzprobleme, Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen oder beim Wunsch nach Therapievereinfachung notwendig werden. Eine gut verträgliche, voll wirksame Therapie muss nicht umgestellt werden, nur weil die verwendeten Substanzen in diesen Leitlinien nicht mehr für die Ersttherapie als „empfohlen“ eingestuft sind.



Wenn unter der aktuellen Therapie eine stabile Virussuppression besteht, ist bei dokumentiert fehlenden Resistenzen der Wechsel auf eine andere Therapie im Allgemeinen bezüglich der virologischen Wirksamkeit unproblematisch, wenn die neue Therapie in vergleichenden Studien eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt hat und drei wirksame Substanzen enthält.

Es gelten folgende Prinzipien:

- Eine Umstellung darf die Aufrechterhaltung der Virussuppression nicht gefährden.
- Die gesamte Therapievorgeschichte mit virologischem Ansprechen, allen jemals beobachteten Resistenzen und Toxizitäten muss berücksichtigt werden.
- Bei Hepatitis B-Koinfektion sollte bei Absetzen von TDF oder TAF die Möglichkeit einer HBV-Reaktivierung berücksichtigt und eine HBV-wirksame Substanz fortgeführt werden (nicht ausschließlich 3TC oder FTC). Der fehlende Schutz vor einer HBV-Infektion nach Absetzen von TDF (und in geringerem Ausmaß 3TC und FTC) bei nichtimmunen Personen mit HBV-Infektionsrisiko sollte ebenfalls beachtet werden.
- Ansprechen und Tolerabilität sollten binnen 3 Monaten nach Umstellung kontrolliert werden.

Für die dualen Kombinationen DRV/r+3TC, ATV/r+3TC, LPV/r+3TC (181-187), DRV+MVC (175), DTG+RPV (223) liegen Daten aus adäquat gepowerten Umstellungsstudien vor. Zu DTG+3TC gibt es bisher nur Daten aus Pilotstudien (224-226)²⁰. Bei Pat. mit länger bestehender Virussuppression (<50 HIV-RNA-Kopien/mL über mindestens 6-12 Monate), ohne vorheriges Therapieversagen, ohne Resistenzen und ohne Hepatitis-B-Infektion wurde in diesen Studien eine Aufrechterhaltung der Virussuppression beobachtet. Umstellungen auf duale Regimen kommen insbesondere bei Nukleosidanaloga-Toxizität in Frage.

Antinori A et al., 2018 [3].

Italian Society for Infectious and Tropical Diseases (SIMIT) in collaboration with the Technical Health Committee (Sections L and M) of the Italian Ministry of Health

Evidence-based renewal of the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons

Fragestellung

Short version of the full text Italian Guidelines for the use of antiretroviral drugs and the diagnostic-clinical management of people with HIV-1 infection.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- LL basierend auf PICO Methodik, (Guyatt et al., 2011) und GRADE System
- Keine Angaben zur Zusammensetzung des Gremiums;
- Keine Angaben zu Interessenkonflikten und finanzielle Unabhängigkeit;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz beschrieben, jedoch keine Details zu den einzelnen Schritten beschrieben;
- Keine detaillierten Angaben zu Konsensusprozessen und externem Begutachtungsverfahren

Recherche/Suchzeitraum:

- K.A., letztes Update 2017

LoE/ GoR

Table 1 - Rating scheme for degree of recommendation (a) and level of evidence (b).

a) Degree of recommendation	
A	Highly recommended
B	Moderately recommended
C	Optional
b) Level of evidence	
Level I	The data are obtained from at least one controlled, randomized study with sufficient power or from a meta-analysis of controlled studies.
Level II	The data are collated from non-randomized studies or from cohort observational studies.
Level III	Recommendation based on case reviews or agreement among experts.

Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie weist methodische Mängel auf. Die Herleitung der Empfehlungen sind nicht vollständig nachvollziehbar ist. Die LL wird ergänzend dargestellt.

ANTIRETROVIRAL THERAPY

Table 4 - When to start antiretroviral treatment.

WHEN TO START	
<i>Acute infection</i>	
Q.1 Is there any advantage in starting ART before the results of genotypic resistance tests for HIV and HLA-B5701 in HIV infected patients with an acute infection?	R.1 Immediate initiation of ART is recommended without waiting for the results [AII].
<i>Chronic infection</i>	
Q.1 Is there any benefit in starting ART in HIV-infected naïve patients with CD4 +>500 cells/µL compared to waiting to start when the CD4 + count is <500 cells/µL?	R.1 ART should be initiated in all subjects, regardless of the CD4+ cell count [AI] Rationale The studies indicate that ART is associated with a clinical benefit on progression to AIDS or even death in subjects with CD4+ >500 cells/µL lymphocytes; early beginning of ART is also associated with an improved of quality of life. A further benefit of early ART initiation is a reduction in transmission of HIV.
References for the table above: Ananworanich <i>et al.</i> 2016; Henrich <i>et al.</i> 2017; INSIGHT START Study Group 2015; Temprano ANRS 12136 Study Group. 2015; O'Connor <i>et al.</i> 2017; Achhra <i>et al.</i> 2017; Kunisaki <i>et al.</i> 2016; Lifson <i>et al.</i> 2017.	

Table 6 - First line ART: the choice of backbones.

FIRST LINE ART	
<i>Recommended regimen options</i>	
Q.1 What are the best two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) to start therapy in terms of efficacy and tolerability in naïve HIV-infected patients?	R.1 In naïve HIV-infected patients, it is recommended to initiate therapy with regimens containing a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) [AI] or tenofovir alafenamide (TAF)/FTC [AI] or, limited to the combination with dolutegravir, abacavir (ABC)/lamivudine (3TC) [AI].

Table 7 - First line ART: the choice of the third drug.

Options	
Q.1 What is the third favourite drug to start ART in terms of efficacy and tolerability in HIV-infected naïve patients?	R.1 A regimen based on integrase inhibitors (INSTI) [AI] is recommended for initiation of therapy in naïve patients, or, limited to patients with HIV-RNA <100,000 copies/mL and CD4+ >200 cells/µL, on RPV [AI]. Regimens based on boosted protease inhibitors are recommended only in conditions that do not favour adherence or starting treatment before the availability of the resistance test result is needed [AII]
Q.2 Does ART with at least three antiretroviral principles active in a single tablet (3D-STR) offer advantages in terms of efficacy, quality of life and adherence compared to therapeutic regimens with the same 3 active drugs, but with multiple tablets (3D-MTR) as initial therapy in HIV-infected naïve patient?	R.2 In the initial therapy an antiretroviral regimen with at least three active ingredients in a single tablet (STR) has advantages in terms of adherence [BII] (AII for regimens with NNRTI) and efficacy [BIII] (AIII for NNRTI regimens)
Q.3 Is the Dual Therapy (two different active antiretrovirals) an effective therapeutic option compared to ART with three active antiretroviral principles in HIV-infected naïve patients?	R.3 Dual therapy cannot be currently considered a therapeutic option similar to ART with three active drugs in terms of efficacy, and is therefore not recommended for the initiation of therapy in HIV-infected naïve patients [AI]
Q.4 Does the addition of a fourth drug to an ART regimen composed of at least three active antiretroviral principles, offers advantages in terms of therapeutic efficacy in HIV-infected naïve patients with chronic infection and with HIV-RNA >500,000 cp/mL?	R.4 The addition of a fourth drug does not offer documented benefits over an ART regimen with three active ingredients and is therefore not recommended for initiation of therapy in the chronically infected patient [AI].
Q.5 Does the addition of a fourth drug to an ART regimen composed of at least three active antiretroviral principles offer advantages in terms of therapeutic efficacy in treatment of HIV-infected naïve patients with acute infection?	R.5 During acute infection the addition of a fourth drug does not offer documented benefits compared to an ART with three active drugs [AI]

References to the above table: Orell *et al.* 2017; DeJesus *et al.* 2012; Eron *et al.* 2017; Molina *et al.* 2014; Cohen *et al.* 2014; Mills *et al.* 2015; Wohl *et al.* 2016; Astuti *et al.* 2014; Colombo *et al.* 2013; Engsig *et al.* 2014; Taneja *et al.* 2012; Fabbiani *et al.* 2016; Brunetta *et al.* 2015; Colombo *et al.* 2013; Homar *et al.* 2012; Rockstroh *et al.* 2013; Lennox *et al.* 2014; Cahn *et al.* 2017; Sax *et al.* 2012; DeJesus *et al.* 2012; Squires *et al.* 2016; Gallant *et al.* 2013; Gallant *et al.* 2015; Tashima *et al.* 2014; Mills *et al.* 2015; Eron *et al.* 2017; Cohen *et al.* 2013; Molina 2011; Cohen 2012; Cohen 2014; Cohen 2011; Nelson 2013; Sax *et al.* 2015; Molina *et al.* 2015; Daar *et al.* 2011; Kulkarni 2017; Rhee *et al.* 2015; Andreis *et al.* 2017; Slama *et al.* 2016; Dutertre *et al.* 2017; Stein *et al.* AIDS. 2015; Arkaiz *et al.* 2012; Crauwels *et al.* 2013; Raffi *et al.* 2014; Lambert-Niclot *et al.* 2016; Bernardino *et al.* 2015; Cahn *et al.* 2014; Stellbrink *et al.* 2016; Sued *et al.* 2017; Cahn *et al.* 2017; Taiwo *et al.* 2017; Crowell *et al.* 2016; Valcour, *et al.* 2015; Ostrowski *et al.* 2015; Chéret *et al.* 2015; Markowitz *et al.* 2014.

Table 8 - Antiretroviral regimens recommended for starting ART.

Regimen	Degree of recommendation/ Level of evidence
Recommended regimen options (for all conditions)	
TDF/FTC+RAL	[AI]
TAF/FTC+RAL	[AI]
TAF/FTC/EVG/COBI	[AI]
TDF/FTC+DTG	[AI]
TAF/FTC+DTG	[AI]
ABC/3TC+DTG or ABC/3TC/DTG	[AI]
TDF/FTC/RPV (for patients with HIV-RNA <100,000 copies/mL and T CD4+ count >200 cells/µl)	[AI]
TAF/FTC/RPV for patients with HIV-RNA <100.000 cp/mL and T CD4+ count >200 cells/µl)	[AII]
Recommended regimen options (for particular conditions)	
TAF/FTC+ATV+r or TAF/FTC+DRV+r (Recommended in individuals with uncertain adherence or in patients who need to begin treatment before resistance testing results are available, or for therapy initiation in pregnant patients)	[AII]
TAF/FTC+ATV/COBI or TAF/FTC+DRV/COBI (recommended in individuals with uncertain adherence or in patients who need to begin treatment before resistance testing results are available)	[AII]

References to the above table: Lennox *et al.* 2009; Raffi *et al.* 2013a; Raffi *et al.* 2013b; Rockstroh *et al.* 2013; Lennox *et al.* 2014; Sax *et al.* 2015; Clotet *et al.* 2014; Walmsley *et al.* 2013; Weller *et al.* 2014; Molina *et al.* 2011; Cohen *et al.* 2012; Cohen *et al.* 2013a; Cohen *et al.* 2014; Ortiz *et al.* 2008; Molina *et al.* 2010; Daar *et al.* 2011; Soriano *et al.* 2011; DeJesus *et al.* 2012; Gallant *et al.* 2013; Orkin *et al.* 2013; Clumeck *et al.* 2014; Lennox *et al.* 2014; Tashima *et al.* 2014; Gallant *et al.* 2015; Mills *et al.* 2015.

Table 9 - Antiretroviral regimens recommended for treatment optimization.

<i>Treatment optimization</i>	
Q.1 In patients effectively treated with ART based on three active drugs in multiple tablets, does the switch to regimens that include ART with 3 drugs in a STR improve duration of the virological response, adherence and/or quality of life?	R.1 Switching to a STR improves adherence in observational studies; no randomized trials addressed this issue; however, some STR improves quality of life and patients satisfaction [BII]. In terms of virological response the switch to STR proved to be not inferior to the standard regimen.
Q.2 In patients treated with ART based on three active drugs, does the switch to a dual therapy maintain virological response, reduce toxicity and improve tolerability?	R.2 Virological suppression can be maintained with the switch to some regimens: 1. DTG+RPV [AI]; 2. ATV/r+3TC, DRV/r+3TC [AI for switches from boosted PIs, BI for switches from other regimens]; 3. DRV/r+RAL, DRV/r + RPV [CI]; 4. DTG+3TC [BII].
Q.3: In patients treated with ART based on three active drugs, does the switch to monotherapy with a boosted PI or DTG maintain the virological suppression, reduce toxicity and improve tolerability?	R.3 The switch study from three active drugs to one single drug demonstrated insufficient control of HIV replication. DRV/r mono therapy [CI]. DTG mono therapy must to be avoided [AI].
Q.4 In patients treated with PI-based or NNRTI-based ART with three active drugs, does the switch to an INSTI or to a RPV-based regimen maintain virological suppression, reduce toxicity, improve tolerability and modify drug-drug interactions?	R.4 The following switches from a boosted PI are recommended: RPV [AI]; EVG/COBI/FTC/TDF [AI]; DTG [AI]. Also the switch from NNRTIs to an INSTI or RPV is recommended [AI]. In contrast, the switch from a boosted PI to MVC is optional [CI], and the switch from a boosted PI to RAL is recommended with caution [BI].
Q.5 In patients treated with three active drugs including TDF/FTC, does the switch to ABC/3TC- or from TDF to TAF maintain the virological suppression, reduce toxicity, improve tolerability and modify drug-drug interactions?	R.5 Switch from TDF/FTC based regimen to ABC/3TC - or TAF/FTC based regimen maintain virological suppression and reduces renal and bone toxicity [AI]. Caution is recommended for patients at risk for cardiovascular events [AI].

References to the above table: Airoldi *et al.* 2010; Raffi *et al.* 2015; Sterrantino *et al.* 2012; Molina *et al.* 2015; Walmsley *et al.* 2015; Palella *et al.* 2014; Arribas *et al.* 2017; Trottier *et al.* 2017.

Department of Health and Human Services (DHHS)[8].

United States of America DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents

Fragestellung

Provide guidance to HIV care practitioners on the optimal use of antiretroviral agents (ARVs) for the treatment of HIV in adults and adolescents in the United States.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- keine systematische Recherche erkennbar
- kein strukturierter Konsensusprozess erkennbar
- Update monatlich, aber unsystematisch
- Expertengruppe aus Wissenschaft und Regierungsorganisationen
- Öffentlicher Reviewprozess
- Interessenskonflikte offengelegt

Neuerungen aus dem Update 2018 sind gelb markiert. Recherche/Suchzeitraum:

- • Last updated October 25, 2018; last reviewed October 25, 2018

LoE / GoR

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

Table 2. Rating Scheme for Recommendations

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

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie weist methodische Mängel insbesondere in der Darstellung der Literaturrecherche auf. Es finden sich keine Informationen zu relevanten Kriterien wie den genutzten/durchsuchten Datenbanken oder den Suchzeiträumen. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob dieser Leitlinie eine systematische Recherche zugrunde liegt. Auch fehlen Angaben zu den Konsusprozessen, so dass die Ableitung der Empfehlungen nicht vollständig nachvollziehbar ist. Diese Leitlinie wurde jedoch als ergänzende Quelle aufgenommen, weil die entsprechende Leitlinie für Kinder und Jugendliche dieser Organisation ebenfalls ergänzend dargestellt wurde.

What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naive Patient

Panel's Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> An antiretroviral (ARV) regimen for a treatment-naive patient generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) administered in combination with a third active ARV drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a protease inhibitor (PI) with a pharmacokinetic (PK) enhancer (also known as a booster; the two drugs used for this purpose are cobicistat and ritonavir). A pregnancy test should be performed for those of childbearing potential prior to the initiation of antiretroviral therapy (AIII). The Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (the Panel) classifies the following regimens as Recommended Initial Regimens for Most People with HIV (in alphabetical order): <ul style="list-style-type: none"> Bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine (AI) <ul style="list-style-type: none"> Dolutegravir/abacavir/lamivudine^a—only for patients who are HLA-B*5701 negative (AI) Dolutegravir (DTG) plus tenofovir^b/emtricitabine^a (AI) Raltegravir plus tenofovir^b/emtricitabine^a (BI for tenofovir disoproxil fumarate, BII for tenofovir alafenamide) Preliminary data have raised concerns about an increased risk of neural tube defects in infants born to people who were receiving DTG at the time of conception. Before prescribing DTG or another INSTI, please refer to Table 6b for specific recommendations on initiating these drugs as part of initial therapy. To address individual patient characteristics and needs, the Panel also provides a list of Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations (Table 6a).

- Given the many excellent options for initial therapy, selection of a regimen for a particular patient should be guided by factors such as virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug-drug interaction potential, resistance test results, comorbid conditions, access, and cost. Table 7 provides guidance on choosing an ARV regimen based on selected clinical case scenarios. Table 9 highlights the advantages and disadvantages of different components in a regimen.

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

Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials, observational cohort studies with long-term clinical outcomes, relative bioavailability/bioequivalence studies, or regimen comparisons from randomized switch studies; III = Expert opinion

^a Lamivudine may substitute for emtricitabine or vice versa.

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

Recommended Antiretroviral Regimens for Initial Therapy

- An antiretroviral (ARV) regimen for a treatment-naïve patient generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) administered in combination with a third active ARV drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a protease inhibitor (PI) with a pharmacokinetic (PK) enhancer (also known as a booster; the two drugs used for this purpose are cobicistat and ritonavir).

Recommended Initial Regimens for Most People with HIV

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

INSTI plus 2 NRTIs:

Note: For individuals of childbearing potential, see Table 6b before prescribing one of these regimens.

• **BIC/TAF/FTC (AI)**

• DTG/ABC/3TC^a (AI)—if HLA-B*5701 negative

• DTG plus tenofovir^b/FTC^a (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC)

• RAL^c plus tenofovir^b/FTC^a (BI for TDF/FTC, BII for TAF/FTC)

Note: The following are available as coformulated drugs: ABC/3TC, ATV/c, BIC/TAF/FTC, DOR/TDF/3TC, DRV/c, DRV/c/TAF/FTC, DTG/ABC/3TC, EFV 600 mg/TDF/3TC, EFV/TDF/FTC, EVG/c/TAF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, RPV/TAF/FTC, RPV/TDF/FTC, TAF/FTC, TDF/3TC, and TDF/FTC.

^a 3TC may be substituted for FTC, or vice versa. ABC/3TC, TDF/3TC, TDF/FTC, and TAF/FTC are available as coformulated, two-NRTI tablets, and they are also available as part of various STRs. Cost, access, and availability of STR formulations are among the factors to consider when choosing between 3TC and FTC.

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

^c RAL can be given as RAL 400 mg BID or RAL 1200 mg (two, 600-mg tablets) once daily.

Key to Acronyms: 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ART = antiretroviral therapy; ARV = antiretroviral; ATV = atazanavir; ATV/c = atazanavir/cobicistat; ATV/r = atazanavir/ritonavir; BIC = bictegravir; BID = twice daily; CD4 = CD4 T lymphocyte; DOR = doravirine; DRV = darunavir; DRV/c = darunavir/cobicistat; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; EVG/c = elvitegravir/cobicistat; FDA = Food and Drug Administration; FTC = emtricitabine; HLA = human leukocyte antigen; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; STR = single-tablet regimen; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

What Not to Use: Antiretroviral Regimens Not Recommended

Monotherapy

Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) monotherapy is inferior to dual-NRTI therapy.¹ Protease inhibitor (PI) monotherapy is inferior to combination antiretroviral therapy (ART).²⁻⁶ Integrase strand transfer inhibitor (INSTI) monotherapy has resulted in virologic rebound and INSTI resistance (AI).^{7,8}

Dual-NRTI Regimens

These regimens are inferior to triple-drug combination regimens (AI).⁹

Triple-NRTI Regimens

Triple-NRTI regimens have suboptimal virologic activity¹⁰⁻¹² or a lack of data (AI).

Management of the Treatment-Experienced Patient

Virologic Failure (Last updated October 25, 2018; last reviewed October 25, 2018)

Panel's Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> Assessing and managing a patient who is experiencing failure of antiretroviral therapy (ART) is complex. Expert advice is critical and should be sought. Evaluation of virologic failure should include an assessment of adherence, drug-drug and drug-food interactions, drug tolerability, HIV RNA level and CD4 T lymphocyte (CD4) cell count trends over time, ART history, and prior and current drug-resistance test results. Drug-resistance testing should be performed while the patient is taking the failing antiretroviral (ARV) regimen (AI) or within 4 weeks of treatment discontinuation (AII). Even if more than 4 weeks have elapsed since ARVs were discontinued, resistance testing can still provide useful information to guide therapy, although it may not detect previously selected resistance mutations (CIII). The goal of treatment for ART-experienced patients with drug resistance who are experiencing virologic failure is to establish virologic suppression (i.e., HIV RNA levels below the lower limits of detection of currently used assays) (AI). A new regimen should include at least two, and preferably three, fully active agents (AI). A fully active agent is one that is expected to have uncompromised activity on the basis of the patient's ART history and his or her current and past drug-resistance test results. A fully active agent may also have a novel mechanism of action. In general, adding a single ARV agent to a virologically failing regimen is not recommended, because this may risk the development of resistance to all drugs in the regimen (BII). For some highly ART-experienced patients with extensive drug resistance, maximal virologic suppression may not be possible. In this case, ART should be continued (AI) with regimens designed to minimize toxicity, preserve CD4 cell counts, and delay clinical progression. It is crucial to provide continuous adherence support to all patients before and after regimen changes due to virologic failure. Preliminary data suggest that there is an increased risk of neural tube defects in infants born to individuals who were receiving dolutegravir (DTG) at the time of conception. In patients with virologic failure who are of childbearing potential, pregnancy testing should be performed before starting DTG (AIII). For patients who are pregnant and within 12 weeks post-conception, or those who are of childbearing potential and who are not using effective contraception or who are contemplating pregnancy, the following factors should be considered: <ul style="list-style-type: none"> If an alternative active ARV option to DTG exists, DTG should not be prescribed (AII). If no alternatives exist, providers and individuals of childbearing potential should discuss the possible association between neural tube defects and DTG use during conception, and the risks of persistent viremia in the patient and HIV transmission to the fetus if pregnancy occurs while the patient is not on effective ART. The decision of whether to initiate or continue DTG should be made after careful consideration of these risks. When it is not possible to construct a viable suppressive regimen for a patient with multidrug-resistant HIV, the clinician should consider enrolling the patient in a clinical trial of investigational agents or contacting pharmaceutical companies that may have investigational agents available. When switching an ARV regimen in a patient with hepatitis B virus (HBV)/HIV coinfection, ARV drugs that are active against HBV should be continued as part of the new regimen. Discontinuation of these drugs may lead to the reactivation of HBV, which may result in serious hepatocellular damage.

- Discontinuing or briefly interrupting therapy may lead to a rapid increase in HIV RNA, a decrease in CD4 cell count, and an increase in the risk of clinical progression. Therefore, this strategy is **not recommended** in the setting of virologic failure (**A1**).

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

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

Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Viral Suppression (Last updated October 25, 2018; last reviewed October 25, 2018)

Panel's Recommendations

- Advances in antiretroviral (ARV) treatment and a better understanding of HIV drug resistance make it possible to consider switching an effective regimen to an alternative regimen in some situations.
- The fundamental principle of regimen switching is to maintain viral suppression without jeopardizing future treatment options (**A1**).
- It is critical to review a patient's full ARV history, including virologic responses, past ARV-associated toxicities and intolerances, and cumulative resistance test results, before selecting a new antiretroviral therapy regimen (**A1**).
- Adverse events, drug-drug or drug-food interactions, pill burden, pregnancy, cost, or the desire to simplify a regimen may prompt a regimen switch. Within-class and between-class switches can usually maintain viral suppression, provided that there is no viral resistance to the ARV agents in the new regimen (**A1**).
- Monotherapy with either a boosted protease inhibitor or an integrase strand transfer inhibitor has been associated with unacceptable rates of virologic failure and the development of resistance; therefore, monotherapy as a switching strategy **is not recommended** (**A1**).
- When switching an ARV regimen in a person with hepatitis B virus (HBV)/HIV coinfection, ARV drugs that are active against HBV infection should be continued. Discontinuation of HBV drugs may lead to reactivation of HBV, which may result in serious hepatocellular damage.
- Consultation with an HIV specialist should be considered when planning a regimen switch for a patient with a history of resistance to one or more drug classes (**B11**).
- Close monitoring to assess tolerability, viral suppression, adherence, and safety is recommended during the first 3 months after a regimen switch (**A11**).

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

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

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2019)
am 27.08.2019

#	Suchfrage
1	[mh hiv infections]
2	(hiv OR hiv1 OR hiv-1 OR "hiv-infected" OR "hiv-1-infected" OR "hiv-positive" OR "hiv-1-positive"):ti,kw
3	((human AND (immunodeficiency OR immuno-deficiency OR immunologic deficiency) AND virus):ti,ab,kw
4	#2 OR #3
5	#1 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Aug 2014 to Aug 2019

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.08.2019

#	Suchfrage
1	hiv infections/drug therapy[mh] OR (hiv infections[mh] AND (therapeutic use[sh] OR drug effects[sh]))
2	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hiv/aids[ti]
3	(human immunodeficiency virus[ti]) OR (human immuno-deficiency virus[ti]) OR (human immunologic deficiency virus[ti])
4	#2 OR #3
5	#4 NOT medline[sb]
6	viral load/drug effects[mh]
7	viral load[tiab] OR virologic*[tiab]
8	#7 NOT medline[sb]
9	#6 OR #8
10	hiv[ad] OR hiv/aids[ad] OR aids/hiv[ad]
11	hiv[cn] OR hiv/aids[cn] OR aids/hiv[cn]
12	hiv[tw] OR hiv1[tw] OR hiv/aids[tw] OR aids/hiv[tw]
13	#10 OR #11 OR #12
14	#9 AND #13
15	#1 OR #5 OR #14
16	((((((((((treatment*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]
17	#15 AND #16
18	(#17) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative

	<p>research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta] OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))</p>
19	<p>((#18) AND ("2014/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))</p>

Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.08.2019

#	Suchfrage
1	hiv infections/drug therapy[mh] OR hiv-1/drug effects[mh]
2	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hiv/aids[ti]
3	human[ti] AND (immunodeficiency[ti] OR immuno-deficiency[ti] OR immunologic deficiency[ti]) AND virus[ti]
4	#2 OR #3
5	#4 NOT medline[sb]
6	viral load/drug effects[mh]
7	viral load[tiab] OR virologic*[tiab]
8	#7 NOT medline[sb]
9	#6 OR #8
10	hiv[ad] OR hiv/aids[ad] OR aids/hiv[ad]
11	hiv[cn] OR hiv/aids[cn] OR aids/hiv[cn]
12	hiv[tw] OR hiv1[tw] OR hiv/aids[tw] OR aids/hiv[tw]

13	#10 OR #11 OR #12
14	#9 AND #13
15	#1 OR #5 OR #14
16	(((((((((((treatment*[tiab]) OR therapy[tiab]) OR therapies[tiab]) OR therapeutic[tiab]) OR monotherap*[tiab]) OR polytherap*[tiab]) OR pharmacotherap*[tiab]) OR effect*[tiab]) OR efficacy[tiab]) OR treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab]
17	#15 AND #16
18	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
19	((#18) AND ("2014/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

Referenzen

1. **Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, Boyd MA.** Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3(8):e351-e360.
2. **Alzate Angel JC, Duque Molina MM, Garcia Garcia HI.** Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in fixed-dose combinations as initial treatment for HIV patients: a systematic review and network meta-analysis. *Colomb Med (Cali)* 2017;48(2):70-81.
3. **Antinori A, Di Biagio A, Marcotullio S, Sarmati L, Andreoni M, Angarano G, et al.** Evidence-based renewal of the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *New Microbiol* 2018;41(4):247-255.
4. **Antinori A, Lazzarin A, Uglietti A, Palma M, Mancusi D, Termini R.** Efficacy and safety of boosted darunavir-based antiretroviral therapy in HIV-1-positive patients: results from a meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep* 2018;8(1):5288.
5. **Balayan T, Horvath H, Rutherford GW.** Ritonavir-boosted darunavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors versus other regimens for initial antiretroviral therapy for people with HIV infection: a systematic review. *AIDS Res Treat* 2017;2017:2345617.
6. **Borges AH, Lundh A, Tendal B, Bartlett JA, Clumeck N, Costagliola D, et al.** Nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor- vs ritonavir-boosted protease inhibitor-based regimens for initial treatment of HIV infection: a systematic review and metaanalysis of randomized trials *Clin Infect Dis* 2016;63(2):268-280.
7. **British HIV Association (BHIVA).** British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update) [online]. London (GBR): BHIVA; 2016. [Zugriff: 28.08.2019]. URL: <https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwyxpgil/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>.
8. **Department of Health and Human Services (DHHS).** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [online]. 25.10.2018. Washington (USA): DHHS; 2018. [Zugriff: 28.08.2019]. URL: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
9. **Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion; Version 8 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 10.4.2019 [online]. Hamburg (GER): DAIG; 2019. [Zugriff: 28.08.2019]. URL: <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion-1>.
10. **Ewald H, Santini-Oliveira M, Buhler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, Stockle M, et al.** Comparative effectiveness of tenofovir in HIV-infected treatment-experienced patients: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2017;18(1):17-27.
11. **Feng Q, Zhou A, Zou H, Ingle S, May MT, Cai W, et al.** Quadruple versus triple combination antiretroviral therapies for treatment naive people with HIV: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2019;366:l4179.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. November 2016 - Emtricitabin/Tenofoviralafenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-233/2016-11-03_Geltende-Fassung_Emtricitabin_Tenofoviralafenamid_D-228.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Juli 2019 - Doravirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-428/2019-07-04_Geltende-Fassung_Doravirin_D-421.pdf.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Juli 2019 - Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-429/2019-07-04_Geltende-Fassung_Doravirin-Lamivudin-Tenofovirdisoproxil_D-422.pdf.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Dezember 2013 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-72/2013-12-05_Geltende-Fassung_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_D-068.pdf.
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Januar 2017 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-252/2017-01-05_Geltende-Fassung_Emtricitabin-Rilpivirin_D-248.pdf.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Juli 2012 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-26/2012-07-05_Geltende-Fassung_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_D-026.pdf.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Juli 2012 - Rilpivirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-28/2012-07-05_Geltende-Fassung_Rilpivirin_D-027.pdf.
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Dezember 2018 - Dolutegravir/Rilpivirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.09.2019]. URL:

- https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-370/2018-12-06_Geltende-Fassung_Dolutegravir-Rilpivirin_D-362.pdf.
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. August 2014 - Dolutegravir [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-104/2014-08-07_Geltende-Fassung_Dolutegravir_D-099.pdf.
 21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-211/2016-06-16_Geltende-Fassung_Elvitagravir-Kombi_D-206.pdf.
 22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Rilpivirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-212/2016-06-16_Geltende-Fassung_Rilpivirin_nAWG_D-209.pdf.
 23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 / 7. Juni 2018 - Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-318/2018-06-07_Geltende-Fassung_Darunavir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-321.pdf.
 24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. September 2014 - Cobicistat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-107/2014-09-18_Geltende-Fassung_Cobicistat_D-104.pdf.
 25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Juli 2014 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet: HIV, vorbehandelte Patienten ohne HIV-1 Mutationen mit Resistenzen assoziiert) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-94/2014-06-19_Geltende-Fassung_Emtricitabin_Rilpivirin_Tenofo_nAWG_D-089.pdf.
 26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff:

- 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-141/2015-03-19_Geltende-Fassung_Dolutegravir-Kombi_D-131.pdf.
27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2018 - Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-375/2018-12-20_Geltende-Fassung_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofovirafenamid_D-364.pdf.
 28. **Hemkens LG, Ewald H, Santini-Oliveira M, Buhler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, et al**. Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naïve HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2015;16(5):178-189.
 29. **Huang Y, Huang X, Luo Y, Zhou Y, Tao X, Chen H, et al**. Assessing the efficacy of lopinavir/ritonavir-based preferred and alternative second-line regimens in HIV-infected patients: a meta-analysis of key evidence to support WHO recommendations. *Front Pharmacol* 2018;9:890.
 30. **Kanters S, Socias ME, Paton NI, Vitoria M, Doherty M, Ayers D, et al**. Comparative efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2017;4(10):e433-e441.
 31. **Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al**. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3(11):e510-e520.
 32. **Mbuagbaw L, Mursleen S, Irlam JH, Spaulding AB, Rutherford GW, Siegfried N**. Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(12):Cd004246. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004246.pub4>.
 33. **Menshawy A, Ismail A, Abushouk AI, Ahmed H, Menshawy E, Elmarazy A, et al**. Efficacy and safety of atazanavir/ritonavir-based antiretroviral therapy for HIV-1 infected subjects: a systematic review and meta-analysis. *Arch Virol* 2017;162(8):2181-2190.
 34. **Rutherford GW, Horvath H**. Dolutegravir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors versus efavirenz plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial antiretroviral therapy for people with HIV: a systematic review. *PLoS One* 2016;11(10):e0162775.
 35. **Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al**. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society-usa panel. *Jama* 2018;320(4):379-396.
 36. **Snedecor SJ, Radford M, Kratochvil D, Grove R, Punekar YS**. Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):484.
 37. **Spinner CD, Lang GF, Boesecke C, Jessen H, Schewe K, German-Austrian Pr EPccm**. Summary of German-Austrian HIV PrEP guideline. *HIV Med* 2019;20(6):368-376.

38. **Tao X, Lu Y, Zhou Y, Huang Y, Chen Y.** Virologically suppressed HIV-infected patients on TDF-containing regimens significantly benefit from switching to TAF-containing regimens: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Infect Dis* 2019.
39. **Wang H, Lu X, Yang X, Xu N.** The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(41):e5146.
40. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach; second edition [online]. 06.2016. Genf (SUI): WHO Press; 2016. [Zugriff: 27.11.2018]. URL:
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf.