

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Rilpivirin

Stand: September 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der Verfo

Rilpivirin

Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV 1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten von 12 bis 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV 1-RNA-Kopien/ml

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht II</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse gemäß § 35a SGBV zu: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (vom 19.03.2015) Dolutegravir (vom 07.08.2014)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>siehe systematische Literaturrecherche</i>
[...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	Nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	
Zu bewertendes Arzneimittel: Rilpivirin zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV 1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten von 12 bis 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV 1-RNA-Kopien/ml	
Proteasehemmer (PI)	
Ritonavir (RTV) J05AE03 Norvir®	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®	Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen.
Atazanavir (ATV) J05AE08 Reyataz®	REYATAZ Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert. 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 REYATAZ sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren.

Darunavir (DRV) J05AE10 Prezista®	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). PREZISTA 400mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet werden, die: • antiretroviral nicht vorbehandelt (ART naiv) sind (siehe Abschnitt 4.2). • ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir- Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und <100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4+-Zellzahl von $\geq 100 \times 10^6$ Zellen/l besitzen. Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit PREZISTA bei solchen ART-vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von PREZISTA sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).
Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)	
Zidovudin (ZDV/AZT) J05AF01 Retrovir®	Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV Infektion bei Neugeborenen.
Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®	VIDEX ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.
Stavudin (d4T) J05AF04 Zerit®	Zerit ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Zerit sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden.
Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch	Lamivudin ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.
Abacavir (ABC) J05AF06 Ziagen®	Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Ziagen nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist

Tenofovir disoproxil (TDF) J05AF07 Viread®	Viread 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 Viread zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (<10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten <5.000 Kopien/ml). Viread wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Viread 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.
Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®	Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet. Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen. 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.
Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)	
Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch	in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf N. 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).
Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch	Efavirenz ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <50 Zellen/ mm³ oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI-basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der Efavirenz enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1.
Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen	
Lamivudin und Zidovudin (3TC/AZT) J05AR01 Generisch	ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV)

Abacavir und Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 Kivexa®	Kivexa ist eine fixe Kombination aus zwei Nukleosidanaloga (Abacavir und Lamivudin). Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Kivexa nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701- Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.
Lopinavir und Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra®	Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Dolutegravir und Abacavir und Lamivudin. (DTG/ABC/3TC) J05AR13 Triumeq®	Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz- Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavirhaltigen Arzneimitteln 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.
Lamivudin/ Raltegravir (3TC/RAL) J05AR16 Dutrebis [®] ₂	DUTREBIS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren und mit einem Gewicht von mindestens 30 kg, sofern kein Hinweis auf virale Resistenz gegen antiretrovirale Arzneimittel der Klasse der InSTI (Integrase-Strangtransfer- Inhibitoren) oder der NRTI (nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) in der Krankengeschichte vorliegt.
Andere antivirale Mittel	
Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®	ISENTRESS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen

Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®	Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.
---	---

Quelle: Fachinformationen Stand September 2015

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

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Rilpivirin:	8
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	8
Systematische Recherche:	9
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	11
Cochrane Reviews	17
Leitlinien	20
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	27
Literatur:	29
Anhang	30

Indikation für die Recherche bei Rilpivirin:

In Kombination mit anderen retroviralen Arzneimitteln für antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten von 12 bis 18 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100000 HIV-1-RNA-Kopien/ml

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV 1) bei Kindern und jungen Erwachsenen“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.09.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, CADTH, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **568** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **59** Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **9** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	Anti-Retroviral Therapy
ARV	antiretroviral
ATV/r	Atazanavir/ritonavir-boosted
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AZT	Azidothymidin (Zidovudin)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
cobi	cobicistat
CrCl	creatinine clearance
d4T	Stavudin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ddl	Didanosin
DRV/r	Darunavir/ritonavir-boosted
DTG	dolutegravir
EFV	Efavirenz
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat-boosted
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor
INSTI	integrase strand transfer inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LPV/r	Lopinavir/ritonavir-boosted
MVC	Maraviroc
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinien
NVP	Nevirapin
OBT	Optimierte Hintergrundtherapie (Optimized Background Therapy)
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	Protease-Inhibitor geboostert mit Ritonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat)
WHO	World Health Organization
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
ZDV	Zidovudin

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

IQWiG, 2014 [3].

IQWiG-Berichte – Nr-221 Dolutegravir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, 12.05.2014

Fragestellung/Ziele:

Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Population und zVT: siehe Tabelle

Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung von Dolutegravir

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
1	Therapienaive Erwachsene Nicht ART-vorbehandelte Erwachsene	Efavirenz in Kombination mit 2 Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)
2	Therapienaive Jugendliche Nicht ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin
3	Vorbehandelte Erwachsene ART-vorbehandelte Erwachsene	Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.
4	Vorbehandelte Jugendliche ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren	

ART: antiretrovirale Therapie

Für Frage 3 und 4 wird die Population der vorbehandelten Patienten in Patienten mit und ohne Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren (INI) aufgeteilt

Endpunkte:

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität (AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C Ereignisse); Virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl als Surrogatendpunkte für den patientenrelevanten Endpunkt „AIDS-definierende Erkrankungen / Tod“; HIV-Symptomatik (HIV-Symptom Distress Module [SDM])
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen (Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE); Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse; unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 (Division of AIDS [DAIDS]); Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC]); Hautausschlag (preferred term [PT]); Psychiatrische Erkrankungen (SOC); Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC))

Berücksichtigte Studien: (s. Anhang dieser Synopse → Tab.1)

Ergebnis /Fazit:

Fragestellung 1: Therapienaive Patienten

Erwachsene

⇒ ein Beleg für einen **Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich** (In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen)

Jugendliche ab 12 Jahren

⇒ Für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren lagen keine Daten für einen

	Vergleich von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor: kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber Efavirenz <u>Fragestellung 2: Vorbehandelte Patienten</u> <u>Erwachsene</u> ⇒ Bei vorbehandelten Erwachsenen, für die eine INI-Therapie angezeigt ist, ergibt sich ein <u>Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering.</u> ⇒ Bei vorbehandelten Erwachsenen, für die eine INI-Therapie <u>nicht</u> angezeigt ist, ist ein <u>Zusatznutzen nicht belegt</u> <u>Jugendliche ab 12 Jahren</u> ⇒ Für vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren lagen keine Daten für einen Vergleich von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor: Kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dolutegravir
G-BA, 2014 [1] Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir, 7. August 2014	<u>Eckpunkte der Entscheidung:</u> Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dolutegravir ist der 15. Februar 2014. <u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir (Tivicay ®) gemäß Fachinformation:</u> 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. <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß Zusatznutzen:</u> a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene zVT = Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) Ausmaß Zusatznutzen = Beleg für einen <u>beträchtlichen Zusatznutzen</u> b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 J. zVT = Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin Ausmaß Zusatznutzen = Ein Zusatznutzen ist <u>nicht belegt</u>. c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt zVT = Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Ausmaß Zusatznutzen = Hinweis auf einen <u>geringen Zusatznutzen</u> d) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung

	mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt und e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren zVT = Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist <u>nicht belegt</u>.
IQWiG, 2014 [4]. Dolutegravir/Abacavir / Lamivudin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V	Fragestellung/Ziele: • Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind. Population: 1) Therapienaive (nicht ART-vorbehandelte) Erwachsene 2) Therapienaive Jugendliche ab 12 Jahre 3) a) ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt oder b) ART-vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt 4) ART-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren Endpunkte: • Gesamtmortalität • Morbidität: AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse); Surrogatendpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl; HIV-Symptomatik (Symptom Distress Module [SDM]), Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Nebenwirkungen Ergebnis /Fazit: Fragestellung 1: Therapienaive Erwachsene Der Studienpool umfasst die Studien SPRING-1 und SINGLE. Allerdings ist nur eine Teilpopulation der Studie SPRING-1 relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Zur relevanten Teilpopulation sind keine Auswertungen im Dossier enthalten. Daher fand die Bewertung ausschließlich auf Grundlage der Studie SINGLE statt. Da die relevante Teilpopulation der Studie SPRING-1 mit insgesamt 33 Patienten erheblich kleiner ist als die andere relevante Studie SINGLE (insgesamt 844 Patienten) stellt dies die Durchführbarkeit der Nutzenbewertung nicht grundsätzlich infrage. Endpunktspezifisch wird jedoch der potenzielle Einfluss der fehlenden Daten aus der Studie SPRING-1 geprüft. Dazu werden die Ergebnisse der Bewertung der Monosubstanz DTG herangezogen. Mortalität: • kein statistisch signifikanter Unterschied → Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für das Gesamtüberleben nicht belegt Morbidität • AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse): kein statistisch signifikanter Unterschied

	• virologische Ansprechen: statistisch signifikanter Effekt zugunsten von DTG/ABC/3TC (in Sensitivitätsanalyse, bei der nur Patienten betrachtet wurden, die aus virologischen Gründen als Nonresponder in die Auswertung eingingen, kein statistisch signifikanter Unterschied; Ergebnis damit nicht robust) • CD4-Zellzahl: statistisch signifikanter Effekt zugunsten von DTG/ABC/3TC → in der Gesamtschau der Ergebnisse zum Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse-C-Ereignisse) ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC nicht belegt. • HIV-Symptomatik: kein statistisch signifikanter Unterschied; → Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für die HIV-Symptomatik nicht belegt • Gesundheitszustand: kein statistisch signifikanter Unterschied; → Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für den Gesundheitszustand nicht belegt <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</i> • keine verwertbaren Daten, → Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt <i>Nebenwirkungen:</i> • Schwerwiegende UE: kein statistisch signifikanter Unterschied; → Ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für diesen Endpunkt nicht belegt • Abbruch wegen UE: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC; → ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC. • Schwere UE (DAIDS Grad 3-4): statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC, allerdings bedeutsame Heterogenität in Bewertung der Monosubstanz DTG mit nicht gleichgerichteten Effekten zw. den Studien SPRING-1 und SINGLE, sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. SPRING-1 Daten zu 17 Patienten, die DTG in Kombination mit ABC/3TC erhielten und dem kompletten EFV-Arm (50 Patienten): Aus den Dossierangaben geht nicht hervor, wie viele der beobachteten 3 Ereignisse im EFV-Arm bei der relevanten Teilpopulation (16 Patienten, die EFV/ABC/3TC erhielten) auftraten. Sensitivitätsanalysen zeigten, dass der Einfluss der fehlenden relevanten Teilpopulation der Studie SPRING-1 für diesen Endpunkt das Ergebnis potenziell infrage stellt. → ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC nicht belegt. • Erkrankungen des Nervensystems: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC; Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht: Bei den männlichen Patienten bleibt das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von DTG/ABC/3TC erhalten, während es für weibliche Patienten nicht statistisch signifikant ist. → für Männer: Hinweis auf einen geringeren Schaden durch DTG/ABC/3TC bei Erkrankungen des Nervensystems;
--	---

	für Frauen: ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für diesen Endpunkt nicht belegt. • Hautausschlag: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC; → Hinweis auf einen geringeren Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC. • Psychiatrische Erkrankungen: statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/ABC/3TC, jedoch nur geringfügige Effektstärke; → ein größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vergleich zu EFV/TDF/FTC für diesen Endpunkt nicht belegt. • Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC): kein statistisch signifikanter Unterschied; → größerer / geringerer Schaden von DTG/ABC/3TC im Vgl. zu EFV/TDF/FTC für diesen Endpunkt nicht belegt. Fragestellung 2: Therapienaive Jugendliche Für therapienaive Jugendliche lagen keine Daten für einen Vergleich von DTG/ABC/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC für therapienaive Jugendliche nicht belegt. Fragestellung 3: Vorbehandelte Erwachsene (3a und 3b) Für vorbehandelte Erwachsene lag im Dossier keine verwertbare Evidenz vor. Der pU schließt für vorbehandelte Erwachsene die Studie SAILING ein. Aus der Studie SAILING lässt sich, bedingt durch das Studiendesign, jedoch kein relevanter, randomisierter Vergleich zur Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination DTG/ABC/3TC ableiten. Ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC ist für vorbehandelte Erwachsene nicht belegt. Fragestellung 4: Vorbehandelte Jugendliche Für vorbehandelte Jugendliche lagen keine Daten für einen Vergleich von DTG/ABC/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit ist ein Zusatznutzen von DTG/ABC/3TC für vorbehandelte Jugendliche nicht belegt.
G-BA, 2015 [2] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir / Lamivudin	<u>Anwendungsgebiet:</u> Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie <i>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</i> <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin:</u> Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. <i>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12</i>

	<i>Jahren</i> <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <i>c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt</i> <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. <i>d) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt und</i> <i>e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren</i> <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. <u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviral Therapie:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
--	---

Cochrane Reviews

Mbuagbaw LCE et al., 2010 [5] Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals	1. Fragestellung To determine which NNRTI, EFV or NVP, is more effective in suppressing viral load when given in combination with two NRTIs as part of initial ART for HIV infection in adults and children.
	2. Methodik Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs Population: Therapie-naïve Erwachsene und Kinder mit einer HIV Infektion (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten oder zur sexuellen Transmission von HIV) Intervention: EFV+2 NRTIs Komparator: NVP+2 NRTIs Endpunkt: • <i>Primary Outcomes:</i> Anteil (%) der Patienten mit einer nicht feststellbaren Plasma HIV RNA Konzentration(Viruslast) über Zeit (virologischer Erfolg), Mortalität, Klinische Progression zu AIDS, schwere Nebenwirkungen, Therapieabbruchrate • <i>Secondary Outcomes:</i> Veränderung der durchschnittlichen Anzahl an CD4 Zellen (immunologisches Ansprechen); Therapieversagen, Prävention der sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung Suchzeitraum : 1996-2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1688) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool, GRADE
	3. Ergebnisdarstellung Study population: • 3 trials with patients ≥ 18 years, • 1 trial with patients ≥ 16 years, • 1 trial with patients ≥ 13 years, • 2 trials with no information on patient's age <u>EFV 600mg vs. NVP 200 mg 2x-täglich (plus NRTI Backbone):</u> • Virological success (4 studies) at 48 weeks was comparable in both arms of all (RR= 1.02; 95% CI 0.96 to 1.10, P=0.44; high quality of evidence). • Mortality (4 studies): There were no differences between EFV and NVP containing regimens (RR = 0.89; 95% CI 0.50 to 1.57, p= 0.66; moderate quality of evidence) • Change in CD4 count (5 studies): no differences between EFV and NVP • Progression to AIDS (4 studies): no differences between EFV and NVP (RR 0.94, 95% CI 0.72 to 1.22; moderate quality of evidence) • Severe adverse events (4 studies): no differences between EFV and

	NVP (RR 1.01, 95% CI 0.6 to 1.7, moderate quality of evidence) - Resistenzentwicklung (1 Studie): niedrigere Resistenzrate unter einer EFV-basierten Therapie (RR=0.69; 95%KI: 0.48-0.99). <u>EFV 600mg vs. NVP 400 mg 1x-täglich:</u> - Virological success (3 studies): no sign. difference (RR=1.11; 95% CI 0.94 to 1.31, P= 0.27; high quality of evidence). - Mortality (3 studies): lower in the EFV arms (RR = 0.41; 95% CI 0.18 to 0.94, p=0.01; moderate quality of evidence) - Discontinuation rate (2 studies): The EFV-containing arm had a higher rate of discontinuation than the NVP-containing arm (RR= 1.48; 95% CI 1.15 to 1.90, p= 0.002; moderate quality of evidence). - Progression to AIDS (1 study): no difference (RR 1.48, 95% CI 1.15 to 1.9; moderate quality of evidence) Severe adverse events (3studies): no differences (RR 1.34; 95% CI 0.93 to 1.91; moderate quality of evidence) 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren - Both drugs have equivalent efficacies in initial treatment of HIV infection when combined with two NRTIs, but different side effects. - The use of NVP or EFV in paediatric populations remains very poorly understudied in RCTs, and all inferences need to be drawn from trials conducted in adults Hinweise FBMed - Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer, dem Studiensetting und dem NRTI Backbone (die NRTIs in den Studien waren: AZT, 3TC, d4T, ddI, DDI, ABC) - Ergebnisse dominiert durch die 2NN Studie (60% der randomisierten Patienten; Alter der Patienten ≥ 16 J)
Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N, 2010 [8]. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals	1. Fragestellung To assess the efficacy of d4T compared to AZT in combination with one NRTI and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), two additional NNRTIs, or one NRTI and one protease inhibitor (PI), as part of first-line ART for HIV-infected people in low-resource settings. 2. Methodik Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs Population: Therapie-naïve HIV-Patienten (Erwachsene und Kinder), die eine Initialtherapie benötigen (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten) → Geplante Subgruppenanalysen (Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit Co- Hepatitis B Infektion; Patienten mit Co- Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt Intervention/ Komperator: 3er Kombinationstherapie basierend auf entweder einem d4T Regimen oder einem AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder d4T oder AZT) plus einem dritten NRTI, NNRTI oder PI.

	Endpunkt: • <i>Primary Outcomes:</i> Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention • <i>Secondary Outcomes:</i> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung Suchzeitraum: 1995-2009 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=2.159) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias, GRADE 3. Ergebnisdarstellung • In den Studien wurden zwei Basis NRTI Backbones identifiziert die verglichen wurden: AZT+3TC vs. d4T+3TC und AZT+3TC vs. d4T+ddl • 4 Studien mit Patienten > 18 J, 2 Studien mit Patienten über 16 J, 1 Studie mit Patienten über 12 J, 2 Studien ohne Altersangaben ⇒ Hauptergebnisse (gepoolt): • <u>nicht stat. signifikanten Ergebnisse</u> zwischen einer d4T basierten bzw. AZT basierten Therapie hinsichtlich der Endpunkte: Mortalität; klinische Progression; schwere Nebenwirkungen; virologisches Ansprechen; Adhärenz/Toleranz/Retention und immunologisches Ansprechen. • Nur eine Studie berichtete Daten zur Resistenzentwicklung (<u>nicht signifikant</u>) • Keine Angaben zu dem Risiko einer sexuellen Transmission von HIV 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren • Hohe Komplexität durch die unterschiedlichen Kombinationen. Die Literatur zeigt jedoch eine einheitliche Richtung (Vergleichbarkeit). • Qualität der Studien als schlecht bzw. schlecht eingestuft (GRADE) - o Offenes Design in vielen Studien - o Viele kleine Studien (nur eine mit >300 Patienten) • Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit, des Studiensetting und dem NRTI Backbone • Das zweite NRTI in den Studien war entweder 3TC oder ddl; das dritte AM in den Studien war: IDV, NVP, NFV, RTV, EFV
--	---

Leitlinien

WHO, 2013 [9]. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection	Fragestellung: These consolidated guidelines provide guidance on the diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the care of people living with HIV and the use of antiretroviral (ARV) drugs for treating and preventing HIV infection: Target population: adults, adolescents, children
	Methodik: Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche, Konsensusprozess Suchzeitraum: bis 2012 LoE & GoR: Bewertung der gefundenen Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach „GRADE“ Weitere Dokumente zur transparenten Darstellung der Methodik und Bewertung der gefundenen Evidenz finden sich auf der WHO Internetseite.
	Freitext/Empfehlungen/Hinweise First-line ART for children 3 years of age and older (including adolescents): - For children infected with HIV three years of age and older (including adolescents), EFV is the preferred NNRTI for first-line treatment and NVP is the alternative (<i>strong recommendation, low-quality evidence</i>). <i>Special note: In determining the choice of NNRTI for first-line therapy, national programmes should consider the dosing characteristics of EFV (once-daily) and NVP (twice-daily) and how this aligns with the NRTI backbone. For example, NVP may be a better choice if the recommended regimen is a twice-daily option using a fixed-dose combination.</i> - For adolescents infected with HIV (10 to 19 years old) weighing 35 kg or more, the NRTI backbone for an ARV regimen should align with that of adults and be one of the following, in preferential order: - TDF + 3TC (or FTC) - AZT + 3TC - ABC + 3TC (<i>strong recommendation, low-quality evidence</i>). <i>Special note: TDF-containing fixed-dose combinations are currently only available in adult, unscored tablets for once-daily use. At or above 35 kg, the dose of TDF in adult dual and triple fixed-dose combinations and the dose of EFV in adult triple fixed-dose combinations are acceptable for use in adolescents. ABC or boosted PIs can be used in special circumstances.</i> Background The United States Food and Drug Administration and European Medicines Agency approved using TDF for children older than two years of age, providing an opportunity to offer the same regimen to both adults and children. Harmonizing treatment recommendations with adult regimens could improve children's access to ART. Other benefits of TDF include the ability to combine it with 3TC and EFV to create a potent once-daily regimen for children. In addition, the fact that HIV resistance to TDF – specifically K65R – can enhance the antiviral effect of AZT may make TDF a good choice for first-line therapy in terms of sequencing NRTIs from first- to second-line regimens. However, experience with TDF in young children

is limited, and although TDF is known to reduce bone mineral density, it is not clear whether this is permanent and how it might affect future patterns of growth and fracture risk, as highlighted in the values and preferences survey among health workers. In addition, TDF formulations for younger children are not widely available and to date there are no TDF-containing paediatric fixed-dose combinations. ABC shares many of the benefits of TDF (once-daily dosage and a favourable resistance profile) but, in contrast to TDF, ABC has been more thoroughly studied in children and is generally well tolerated. ABC is also available in paediatric fixed-dose combination formulations but is significantly more costly. Further, among people with HLA-B*5701, it can cause potentially fatal hypersensitivity; although this is very rare among African children, it can affect up to 3–4% of Caucasian and Asian children.

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

In developing these recommendations, the Guidelines Development Group emphasized:

- using potent first-line regimens;
- the convenience of once-daily dosing and the use of fixed-dose combinations whenever possible;
- using non-thymidine analogues – either ABC or TDF – in first-line regimens to maximize the response to AZT in second-line ART; and
- providing treatment recommendations for older children and adolescents that are aligned with those for adults

Table 7.10 Summary of recommended first-line ARV regimens for children and adolescents

	Children 3 years to less than 10 years and adolescents <35 kg	Adolescents (10 to 19 years) ≥35 kg
Preferred	ABC ^a + 3TC + EFV	TDF + 3TC (or FTC) + EFV ^a
Alternatives	ABC + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + EFV TDF + 3TC (or FTC) + NVP	AZT + 3TC + EFV AZT + 3TC + NVP TDF + 3TC (or FTC) + NVP
Special circumstances^c	d4T ^b + 3TC + EFV d4T ^b + 3TC + NVP	ABC + 3TC + EFV ABC + 3TC + NVP

^aThese recommendations apply to children and adolescents who are initiating first-line ART. Children and adolescents who are already taking ABC-containing regimens can safely substitute TDF for ABC, if this is needed for programmatic reasons. Children and adolescents who are on d4T-containing regimens without evidence of treatment failure can safely substitute ABC or TDF for d4T. Despite a lack of direct evidence, consideration can also be given to substituting ABC or TDF for AZT with the goal of simplifying and harmonizing treatment regimens across age groups. Including TDF in initial ARV regimens for children with HBV coinfection offers the potential advantage of reducing the selection of HIV resistance to 3TC that may compromise future options for HBV treatment.

^bd4T use should be restricted to situations in which toxicity to AZT is suspected or confirmed and access to ABC or TDF is lacking. The duration of therapy with this drug should be limited to the shortest time possible. See Box 10.7 for guidance on phasing out d4T.

^cSpecial circumstances may include situations where preferred or alternative regimens may not be available or suitable because of significant toxicities, anticipated drug-drug interactions, drug procurement and supply management issues, or for other reasons.

Use of Antiretroviral Agents in HIV-1- Infected Adults and Adolescents	(PAGAA) Objective: Provide guidance to HIV care practitioners on the optimal use of antiretroviral (ARV) agents for the treatment of HIV infection in adults and adolescents in the United States. Methodik: The recommendations in the guidelines are generally based on studies published in peer-reviewed journals. On some occasions, particularly when new information may affect patient safety, unpublished data presented at major conferences or prepared by the FDA and/or manufacturers as warnings to the public may be used as evidence to revise the guidelines. Each section of the guidelines is assigned to a working group of Panel members with expertise in the area of interest. The working groups synthesize the available data and propose recommendations to the Panel. The Panel discusses all proposals during monthly teleconferences. Recommendations endorsed by the Panel are included in the guidelines as official recommendations. Basis for Recommendations: Recommendations in these guidelines are based upon scientific evidence and expert opinion. Each recommended statement includes a letter (A, B, or C) that represents the strength of the recommendation and with 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 <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strength of Recommendation</th><th>Quality of Evidence for Recommendation</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A: Strong recommendation for the statement</td><td>I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints</td></tr> <tr> <td>B: Moderate recommendation for the statement</td><td>II: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes</td></tr> <tr> <td>C: Optional recommendation for the statement</td><td>III: Expert opinion</td></tr> </tbody> </table> <i>Anmerkung:</i> Leitlinie entspricht nicht den methodischen Kriterien einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt • Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur unklar, aber detaillierte Begründungen/Referenzen für die Empfehlungen in der Leitliniendokument gegeben • Konsensfindungsprozess nicht beschrieben Empfehlungen (gelten für Erwachsene und Jugendliche) Table 6. Recommended, Alternative, and Other Antiretroviral Regimen Options for Treatment-Naïve Patients:	Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation	A: Strong recommendation for the statement	I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints	B: Moderate recommendation for the statement	II: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes	C: Optional recommendation for the statement	III: Expert opinion
Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation								
A: Strong recommendation for the statement	I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints								
B: Moderate recommendation for the statement	II: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes								
C: Optional recommendation for the statement	III: Expert opinion								

	Recommended Regimen Options (Drug classes and regimens within each class are arranged in alphabetical order.) INSTI-Based Regimens: • DTG/ABC/3TC^a—only for patients who are HLA-B*5701 negative (AI) • DTG plus TDF/FTC^a (AI) • EVG/cTDF/FTC—only for patients with pre-treatment estimated CrCl ≥70 mL/min (AI) • RAL plus TDF/FTC^a (AI) PI-Based Regimens: • DRV/r plus TDF/FTC^a (AI) Alternative Regimen Options (Drug classes and regimens within each class are arranged in alphabetical order.) Regimens that are effective and tolerable, but that have potential disadvantages when compared with the recommended regimens listed above, have limitations for use in certain patient population, or have less supporting data from randomized clinical trials. An alternative regimen may be the preferred regimen for some patients. NNRTI-Based Regimens: • EFV/TDF/FTC^a (BI) • RPV/TDF/FTC^a—only for patients with pre-treatment HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 cell count >200 cells/mm³ (BI) PI-Based Regimens: • ATV/c plus TDF/FTC^a—only for patients with pre-treatment estimated CrCl ≥70 mL/min (BI) • ATV/r plus TDF/FTC^a (BI) • (DRV/c or DRV/r) plus ABC/3TC^a—only for patients who are HLA-B*5701 negative (BIII for DRV/c and BII for DRV/r) • DRV/c plus TDF/FTC^a—only for patients with pre-treatment estimated CrCl ≥70 mL/min (BII) Other Regimen Options (Drugs classes and regimens within each class are arranged in alphabetical order.) Regimens that, in comparison with Recommended and Alternative regimens, may have reduced virologic activity, limited supporting data from large comparative clinical trials, or other factors such as greater toxicities, higher pill burden, drug interaction potential, or limitations for use in certain patient populations. INSTI-Based Regimen: • RAL plus ABC/3TC^a—only for patients who are HLA-B*5701 negative (CII) NNRTI-Based Regimen: • EFV plus ABC/3TC^a—only for patients who are HLA-B*5701 negative and with pre-treatment HIV RNA <100,000 copies/mL (CI) PI-Based Regimens: • (ATV/c or ATV/r) plus ABC/3TC^a—only for patients who are HLA-B*5701 negative and with pre-treatment HIV RNA <100,000 copies/mL (CIII for ATV/c and CI for ATV/r) • LPV/r (once^b or twice daily) plus ABC/3TC^a—only for patients who are HLA-B*5701 negative (CI) • LPV/r (once^b or twice daily) plus TDF/FTC^a (CI) Other Regimens When TDF or ABC Cannot be Used: • DRV/r plus RAL—only for patients with pre-treatment HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 cell count >200 cells/mm³ (CI) • LPV/r (twice daily) plus 3TC (twice daily) (CI) 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 ^a 3TC may be substituted for FTC or vice versa. ^b Once daily LPV/r is not recommended for pregnant patients. Note: The following are available as co-formulated fixed-dose combination products: ABC/3TC, ATV/c, DRV/c, DTG/ABC/3TC, EFV/TDF/FTC, EVG/cTDF/FTC, LPV/r, RPV/TDF/FTC, and TDF/FTC. Key to Acronyms: 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ARV = antiretroviral; ATV/c = cobicistat-boosted atazanavir; ATV/r = ritonavir-boosted atazanavir; CrCl = creatinine clearance; DRV/c = cobicistat-boosted darunavir; DRV/r = ritonavir-boosted darunavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG/cTDF/FTC = elvitegravir/cobicistat/tenofovir DF/emtricitabine; FTC = emtricitabine; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; LPV/r = ritonavir-boosted lopinavir; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; RTV = ritonavir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate Background: Selecting an Initial Antiretroviral Regimen Initial therapy generally consists of two NRTIs combined with an INSTI, an NNRTI, or a pharmacologically boosted PI. All Recommended and Alternative regimens include the NRTI combination of TDF/FTC or ABC/3TC, each combination is available as fixed-dose combination tablets. The choice of NRTI combination is usually guided by differences between TDF and ABC because FTC and 3TC have few adverse events and have comparable efficacy. Choosing Between an Integrase Strand Transfer Inhibitor-, A Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-, or A Protease Inhibitor-Based Regimen
--	--

	The choice between an INSTI, NNRTI, or PI as the third drug in an initial ARV regimen should be guided by the regimen's efficacy, genetic barrier to resistance, adverse effects profile, and convenience; the patient's comorbidities; and concomitant medications and the potential for drug-drug interactions. The Panel's <u>Recommended regimens</u> as listed in Table 6 include an INSTI or DRV/r in combination with 2 NRTIs. For most patients, an INSTI-containing regimen will be highly effective, have few adverse effects, and (with RAL and DTG) have no significant CYP 3A4-associated drug interactions. In addition, in the two head-to-head comparisons between DRV/r- and INSTI-containing regimens, the INSTI was better tolerated, with fewer treatment discontinuations. For these reasons, all three currently available INSTIs are included among the Recommended regimens and, in general, should be selected for most patients. An exception is in those individuals with uncertain adherence or in whom treatment needs to begin before resistance testing results are available. In this context, DRV/r may have an important role given its high genetic barrier to resistance and low rate of treatment-emergent resistance during many years of clinical experience. <u>Alternative Regimens</u> include either an NNRTI-based (EFV or rilpivirine [RPV]) or a PK-enhanced, PI-based (ATV/r, atazanavir/cobicistat [ATV/c], or darunavir/cobicistat [DRV/c]) regimen. Although the NNRTIs EFV or RPV are optimal choices for some patients, these drugs have low genetic barriers to resistance, especially in patients with suboptimal adherence. EFV has a long track record of widespread use in the United States and globally. Most EFV-based regimens have strong virologic efficacy, including in patients with high HIV RNA (except when EFV is used with ABC/3TC); however, the relatively high rate of CNS-related side effects makes the EFV-based regimen less tolerable than other regimens. RPV has fewer adverse effects than EFV, is available in the smallest coformulated single tablet, and has a favorable lipid profile. However, RPV has lower virologic efficacy in patients with high baseline HIV RNA (>100,000 copies/mL) and low CD4 count (< 200 cells/mm³). ATV/r has demonstrated excellent virologic efficacy in clinical trials, and has relatively few metabolic adverse effects in comparison to other boosted PI regimens; however, recent clinical trial data showed that ATV/r had a higher rate of adverse effect-associated drug discontinuation with than the comparators (DRV/r and RAL). Thus, despite these favorable attributes, based on the above considerations, EFV-, RPV-, and ATV/r- containing regimens are no longer Recommended Regimens as initial therapy in all patients, and are listed as Alternatives. However, based on individual patient characteristics, some Alternative regimens may actually be the optimal regimen for some patients. Furthermore, patients who are doing well on EFV-, RPV-, and ATV/r- containing regimens should not necessarily be switched to other agents.
Neubert J et al., 2012 [6] Leitlinie der Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) e.V. zur antiretroviralen Therapie bei HIV-	Leitlinie der Deutschen AIDS Gesellschaft (DAIG) und der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) Fragestellung: Einsatz antiretroviraler Therapie im Kindesalter Methodik: Empfehlungen basieren auf folgenden Grundlagen: 1) Diskussionen in der PAAD 2) Literaturrecherche in Medline nach RCTs bei Kindern im März 2011 3) Empfehlungen der US-amerikanischen Gesellschaft für Kinderärzte vom August 2010, die akutellen europäischen Therapieempfehlungen der PENTA 2009 4) Studienergebnisse zur ART bei Erwachsenen Graduierung der Evidenz und Empfehlungen:

infizierten Kindern
und Jugendlichen
(2011)

Tab. 1 Graduierung der Evidenz.

Graduierung	Evidenz
I	≥ 1 randomisierte kontrollierte Studie
II	≥ 1 kontrollierte, aber nicht-randomisierte Studie Kohorten- oder Fallkontrollstudien bevorzugt von mehr als einer Forschungsgruppe oder von mehr als einem Zentrum Beobachtung von sehr deutlichen Effekten innerhalb unkontrollierter Studien
III	Expertenmeinung, klinische Erfahrung oder deskriptive Studien

Tab. 2 Graduierung der Empfehlungen.

Grad	Empfehlung
A	gute Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
B	mäßige Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
C	wenig Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
D	mäßige Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/ Therapie
E	gute Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/Therapie

Anmerkung:

- Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt: im AWMF-Leitlinienregister als S1-Leitlinie klassifiziert; Recherche und Auswahl der Literatur unklar, Methodik der Konsensfindung nicht beschrieben
- Zielpopulation hinsichtlich Altersobergrenze nicht klar definiert (Kinder [im Alter von 0-14 Jahren?] oder auch Jugendliche [bis 18J.?.]; Diskrepanz zwischen Leitlinientitel und formulierter Fragestellung)

Empfehlungen

Tabelle 4: Empfehlungen zur Initialtherapie

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

Tabelle 5: Therapieempfehlungen in Abhängigkeit vom Alter

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

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

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 26.08.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [HIV-1] explode all trees
2	HIV-1:ti,ab,kw
3	"human immunodeficiency virus 1":ti,ab,kw
4	"human immunodeficiency virus type 1":ti,ab,kw
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	#5 Publication Year from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 24.08.2015

#	Suchfrage
1	HIV-1[MeSH Terms]
2	Drug Therapy[MeSH Terms]
3	#1 AND #2
4	HIV Infections/drug therapy[MeSH Terms]
5	#3 OR #4
6	human immunodeficiency virus type 1[Title/Abstract]
7	HIV-1[Title/Abstract] AND human[Title/Abstract]
8	(Immunodeficiency virus type 1[Title/Abstract]) AND human[Title/Abstract]
9	human immunodeficiency virus 1[Title/Abstract]
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use
12	anti-retroviral*[Title/Abstract]
13	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract])) OR drug*[Title/Abstract]
14	#12 AND #13
15	#11 OR #14
16	#10 AND #15
17	(#5) AND #15
18	(#16) OR #17
19	((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))
20	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
21	#18 AND #19

22	#18 AND #20
23	#21 OR #22
24	#23 Filters: Publication date from 2010/08/01 to 2015/08/24

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.08.2015

#	Suchfrage
1	HIV-1[MeSH Terms]
2	Drug Therapy[MeSH Terms]
3	#1 AND #2
4	HIV Infections/drug therapy[MeSH Terms]
5	#3 OR #4
6	human immunodeficiency virus type 1[Title/Abstract]
7	HIV-1[Title/Abstract] AND human[Title/Abstract]
8	(Immunodeficiency virus type 1[Title/Abstract]) AND human[Title/Abstract]
9	human immunodeficiency virus 1[Title/Abstract]
10	#6 OR #7 OR #8 OR #9
11	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use
12	anti-retroviral*[Title/Abstract]
13	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherapy*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherapy*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract])) OR drug*[Title/Abstract]
14	#12 AND #13
15	#11 OR #14
16	#10 AND #15
17	(#5) AND #15
18	(#16) OR #17
19	(Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title]))
20	#18 AND #19
21	#20 Filters: Publication date from 2010/08/01 to 2015/08/24

Literatur:

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir vom 7. August 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3092/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_ZD.pdf, Zugriff am 01.09.2015..
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015. Berlin (GER): G-BA 2015; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf, Zugriff am 01.09.2015.
3. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dolutegravir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-08). Köln (GER): IQWiG 2014; https://www.iqwig.de/download/A14-08_Dolutegravir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 01.09.2015.
4. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-34). Köln (GER): IQWiG 2014; (IQWiG-Berichte – Nr. 265). https://www.iqwig.de/download/A14-34_Dolutegravir-Abacavir-Lamivudin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, Zugriff am 01.09.2015.
5. **Mbuagbaw LC, Irlam JH, Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N.** Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Cochrane Database Syst Rev 2010; (12): CD004246.
6. **Neubert J, Niehues T, Baumann U, Buchholz B, Notheis G, Wintergerst U, Blume J, Feiterna-Sperling C, Laws HJ, Linde R, Konigs C.** Leitlinie der Padiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) e.V. zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen (2011). Klin Padiatr 2012; 224 (2): 98-110.
7. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Stand: 8. April 2015. Bethesda (USA): Department of Health and Human Services (DHHS) 2015; <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>, Zugriff am 14.09.2015.
8. **Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N.** Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Cochrane Database Syst Rev 2010; (8): CD008651.
9. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Genf (SUI): WHO 2013; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf?ua=1, Zugriff am 14.09.2015.

Anhang

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SPRING-1	RCT, partiell verblindet (Dosisfindungsstudie: Dolutegravir-Dosierungen doppelblind; Efavirenz offen), parallel, multizentrisch	antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten; Ausgangsviruslast mindestens 1000 Kopien/ml	Dolutegravir 10 mg (N = 53) ^b Dolutegravir 25 mg (N = 52) ^b Dolutegravir 50 mg (N = 51) Efavirenz 600 mg (N = 52) Jeweils in Kombination mit entweder TDF + FTC oder ABC + 3TC	Screeningphase: bis zu 35 Tage Behandlungsphase: 96 Wochen ^c Follow-up: 4 Wochen	34 Zentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Russland und USA seit 07/2009 Datenschnitt Woche 48: 11/2010 Datenschnitt Woche 96: 09/2011	<i>Primärer Endpunkt:</i> Virologisches Ansprechen zu Woche 16 <i>Sekundäre Endpunkte:</i> AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96; Veränderung der CD4-Zellzahl; Mortalität, Nebenwirkungen
SINGLE	RCT, doppelblind, parallel, doubledummy, multizentrisch	antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten; Ausgangsviruslast mindestens 1000 Kopien/ml	Dolutegravir 50 mg (N = 422) Efavirenz 600 mg (N = 422) Dolutegravir in Kombination mit ABC + 3TC, Efavirenz in Kombination mit TDF + FTC	Screeningphase: bis zu 28 Tage Behandlungsphase: 96 Wochen Gefolgt von einer open-label-Phase bis 144 Wochen	136 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, Niederlande, Rumänien, Spanien und USA seit 02/2011 Datenschnitt Woche 48: 05/2012 Datenschnitt Woche 96: 05/2013	<i>Primärer Endpunkt:</i> Virologisches Ansprechen zu Woche 48 <i>Sekundäre Endpunkte:</i> AIDS definierende Ereignisse (CDC Klasse C), virologisches Ansprechen zu Woche 96; Veränderung der CD4-Zellzahl; HIV-Symptomatik, Mortalität, Nebenwirkungen
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Die Dosierung in diesem Arm entspricht nicht der deutschen Zulassung. Dieser Arm wird im weiteren Verlauf in den Tabellen nicht mehr dargestellt. c: Nach Woche 96 konnten die Patienten aus den Dolutegravirarmen der Studie in eine open-label Behandlung mit 50 mg Dolutegravir täglich wechseln solange bis Dolutegravir kommerziell verfügbar ist oder die Entwicklung beendet wird. Für Patienten im Efavirenzarm endete die Studie nach 96 Wochen. AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (erworbenes Immundefektsyndrom); CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention HIV: humanes Immundefizienzvirus; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Abbildung 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz aus IQWiG, 2014 (IQWiG-Berichte – Nr. 221, S. 14)