

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

**Vorgang: Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/
Tenofoviralfenamidfumarat**

Stand: Februar 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerfO

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

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: Cobicistat (vom 18.09.2014) Dolutegravir (vom 07.08.2014) Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (neues Anwendungsgebiet) (vom 19.06.2014) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir (vom 05.12.2013) Ralpivirin (vom 05.07.2012) Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (vom 05.07.2012)
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
Handels-
name**

Zu bewertendes Arzneimittel:

Proteasehemmer (PI)

<p>Saquinavir (SQV) J05AE01 Invirase®</p>	<p>Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden.</p>
<p>Indinavir (IDV) J05AE02 Crixivan®</p>	<p>Crixivan ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsene angezeigt.</p>
<p>Ritonavir (RTV) J05AE03 Norvir®</p>	<p>Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.</p>
<p>Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir®</p>	<p>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.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Atazanavir (ATV) J05AE08 Reyataz®</p>	<p>REYATAZ Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert.</p> <p>Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥ 4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor.</p> <p>Die Entscheidung für REYATAZ sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren.</p>
<p>Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®</p>	<p>APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. APTIVUS sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt.</p> <p>Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen zweier Phase-III-Studien bei mehrfach vorbehandelten erwachsenen Patienten (im Mittel mit 12 vorausgegangenen antiretroviralen Wirkstoffen) mit einer Virusresistenz gegen Protease-Hemmer, sowie auf einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von APTIVUS bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren.</p> <p>Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von APTIVUS leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten</p>
<p>Darunavir (DRV) J05AE10 Prezista®</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>Die Entscheidung für einen Therapiebeginn mit PREZISTA bei solchen ART-vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von PREZISTA sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)

<p>Zidovudin (ZDV/AZT) J05AF01 Retrovir®</p>	<p>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.</p>
<p>Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®</p>	<p>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.</p>
<p>Stavudin (d4T) J05AF04 Zerit®</p>	<p>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.</p>
<p>Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch</p>	<p>Lamivudin ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.</p>
<p>Abacavir (ABC) J05AF06 Ziagen®</p>	<p>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</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Tenofovir disoproxil (TDF) J05AF07 Viread®</p>	<p>Viread 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet.</p> <p>Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Viread zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (<10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten <5.000 Kopien/ml). Viread wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen.</p> <p>Viread 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist.</p> <p>Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.</p>
<p>Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®</p>	<p>Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet.</p> <p>Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen.</p> <p>Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein.</p>
<p>Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)</p>	
<p>Nevirapin (NVP) J05AG01 generisch</p>	<p>in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert (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).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch</p>	<p>Efavirenz ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <50 Zellen/ 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.</p>
<p>Etravirin (ETV) J05AG04 Intence[®]</p>	<p>INTELENCE in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten und bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1). Die Indikation bei Erwachsenen basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 Phase- III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten, in denen INTELENCE in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/ OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde. Die Indikation bei pädiatrischen Patienten basiert auf 48-Wochen-Analysen einer einarmigen Phase-II-Studie bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant[®]</p>	<p>Edurant, in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV 1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV 1-RNA-Kopien/ml. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.</p>
<p>Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen</p>	
<p>Lamivudin und Zidovudin (3TC/AZT) J05AR01 Generisch</p>	<p>ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Abacavir und Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 Kivexa®</p>	<p>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.</p>
<p>Emtricitabin und Tenofovirdis oproxil (FTC/TDF) J05AR03 Truvada®</p>	<p>Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. Der Beleg des Nutzens der antiretroviralen Kombinationstherapie von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat basiert ausschließlich auf Studien mit nicht vorbehandelten Patienten.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Abacavir und Lamivudin und Zidovudin (ABC/3CT/AZT) J05AR04 Trizivir®</p>	<p>Trizivir ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) bei Erwachsenen. Diese fixe Kombination ersetzt die drei Arzneistoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin, die in gleicher Dosis einzeln angewendet werden. Es wird empfohlen, während der ersten 6 bis 8 Wochen der Behandlung Abacavir, Lamivudin und Zidovudin einzeln anzuwenden. Die Wahl dieser fixen Kombination sollte primär nicht nur auf Überlegungen zur möglichen Adhärenz, sondern hauptsächlich auf Überlegungen zur Wirksamkeit und zum Risiko dieser drei Nukleosidanaloga beruhen. Der Nachweis des Nutzens von Trizivir basiert vor allem auf den Ergebnissen von Studien, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder mäßig vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, bei denen die Krankheit noch nicht weit fortgeschritten war. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen. Insgesamt könnte die virologische Suppression mit diesem Dreifach-Nukleosid-Regime derjenigen unterlegen sein, die mit anderen Kombinationstherapien erreicht wird. Hier sind insbesondere solche Therapien gemeint, die geboosterte Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren enthalten. Daher sollte die Anwendung von Trizivir nur in besonderen Fällen in Erwägung gezogen werden (z. B. bei Tuberkulose-Koinfektion). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten (siehe Abschnitt „Vorgehen bei erneuter Einnahme von Trizivir nach vorherigem Abbruch der Behandlung“). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701- Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.</p>
<p>Efavirenz und Emtricitabin und Tenofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) J05AR06 Atripla®</p>	<p>Atripla ist eine fixe Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Atripla ist zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angezeigt, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA <50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Bestandteile von Atripla führen. Der Beleg des Nutzens von Atripla ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Atripla umgestellt wurden. Zur Anwendung von Atripla bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es liegen keine Daten zur Kombination von Atripla und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Emtricitabin und Rilpivirin und Tenofovir disoproxil (FTC/RPV/TDF) J05AR08 Eviplera®</p>	<p>Eviplera wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind</p>
<p>Cobicistat und Elvitegravir und Emtricitabin und Tenofovir disoproxil (COBI/EVG/FTC/TDF) J05AR09 Stribild®</p>	<p>Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind. Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden</p>
<p>Lopinavir und Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra®</p>	<p>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).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Andere antivirale Mittel

<p>Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon®</p>	<p>Fuzeon ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, 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. 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</p>
<p>Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress®</p>	<p>ISENTRESS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 2 Jahren</p>
<p>Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®</p>	<p>CELSENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden. Diese Indikation beruht auf den Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten von zwei doppelblinden, plazebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten</p>
<p>Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®</p>	<p>Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.</p>
<p>Cobicistat (COBI) V03AX03 Tybost®</p>	<p>Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.</p>

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

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):.....	12
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	12
Systematische Recherche:	12
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	15
Cochrane Reviews	21
Systematische Reviews.....	32
Leitlinien.....	43
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	51
Primärstudien	55
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	56
Literatur	58
Anhang	61

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):

Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamidfumarat zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen >12 Jahre

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle 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)“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die

letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.02.2015 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), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 683 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 128 Quellen eingeschlossen. Insgesamt ergab dies **30** Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht 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
NVP	Nevirapin
OBT	Optimierte Hintergrundtherapie (Optimized Background Therapy)
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	Protease-Inhibitor geboostert mit Ritonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat)
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2014 [1]</p> <p>IQWiG-Berichte – Nr-216 Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovir (neues Anwendungsgebiet) – gemäß § 35a SGB V, 28.03.2014</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>⇒ Bewertung des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovidisoproxil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Population:</p> <p>⇒ Die Bewertung bezieht sich auf antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) und einer Viruslast von ≤ 100 000 HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind</p> <p>Endpunkte:</p> <p>⇒ Patientenrelevante Endpunkte</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p> <p>⇒ Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von RPV/FTC/TDF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgelegt. Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von RPV/FTC/TDF im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Tabelle 5: RPV/FTC/TDF: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="497 1205 1398 1599"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.</td> <td>Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; NNRTI: nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)</small></p>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin 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. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100 000 HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin 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. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.	Zusatznutzen nicht belegt					
<p>IQWiG, 2014 [2]</p> <p>IQWiG-Berichte – Nr-221 Dolutegravir – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, 12.05.2014</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <p>⇒ Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>⇒ Fragestellung:</p>						

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

Population:

- ⇒ Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind
- ⇒ Für Frage 3 und 4 wird die Population der vorbehandelten Patienten in Patienten mit und ohne Resistenzen gegen Integrase-Inhibitoren (INI) aufgeteilt

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Efavirenz

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
SPRING-1	Dolutegravir 50 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg ^a /200 mg jeweils als Fixkombination einmal täglich	Efavirenz 600 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg oder TDF/FTC 300 mg ^a /200 mg jeweils als Fixkombination einmal täglich	Keine weitere antiretrovirale Therapie erlaubt. Weitere nicht erlaubte Medikation: Barbiturate, Carbamezapine, Glitazone, Glucocorticoide, Modafinil, Phenytoin, Rifabutin, Rifampicin und Johanniskraut (Dolutegravirarm); Astemizol, Bepriidil, Cisaprid, Midazolam, Pimozid, Triazolam und Mutterkornalkaloide (Efavirenzarm)
SINGLE	Dolutegravir 50 mg einmal täglich + ABC/3TC 600 mg/300 mg als Fixkombination einmal täglich + Placebo für EFV/TDF/FTC Fixkombination einmal täglich	Efavirenz 600 mg Tenofovir 300 mg Emtricitabin 200 mg/ (EFV/TDF/FTC) als Fixkombination einmal täglich + Placebo für Dolutegravir + Placebo für ABC/3TC Fixkombination einmal täglich	Keine weitere antiretrovirale Therapie erlaubt. Weitere nicht erlaubte Medikation: Induktoren des Enzyms CYP3A4, Inhibitoren der Enzyme CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 sowie deren Isoenzyme und Wirkstoffe, die den Serumspiegel von Dolutegravir senken

a: 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 136 mg Tenofovir bzw. 245 mg Tenofoviridisoproxil
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TDF: Tenofovir

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

	<p>⇒ 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))</p> <p>Berücksichtigte Studien: (s. Anhang dieser Synopse → Tab.1)</p> <p>Ergebnis /Fazit:</p> <p><u>Fragestellung 1: Therapienaive Patienten</u></p> <p><u>Erwachsene</u></p> <p>⇒ ein Beleg für einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich (In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen)</p> <p><u>Jugendliche ab 12 Jahren</u></p> <p>⇒ kein Beleg für einen Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber Efavirenz</p> <p><u>Fragestellung 2: Vorbehandelte Patienten</u></p> <p><u>Erwachsene</u></p> <p>⇒ Bei vorbehandelten Erwachsenen, für die eine INI-Therapie angezeigt ist, ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering.</p> <p>⇒ Bei vorbehandelten Erwachsenen, für die eine INI-Therapie <u>nicht</u> angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt</p> <p><u>Jugendliche ab 12 Jahren</u></p> <p>⇒ Für vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren ist ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [3]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cobicistat, 18. September 2014</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Cobicistat (Tybost®) wird als pharmakologischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die pharmakokinetische Verstärkung (Booster) für Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen ist: <u>Ritonavir</u></p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:</u></p>

	<p>⇒ Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2014 [4] Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir, 7. August 2014</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Eckpunkte der Entscheidung:</u></p> <p>⇒ Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dolutegravir ist der 15. Februar 2014.</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir (Tivicay®) gemäß Fachinformation:</u></p> <p>⇒ Dolutegravir (Tivicay®) ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß Zusatznutzen:</u></p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 J.</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt</p> <p>⇒ (1) zVT = Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.</p> <p>⇒ (1) <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</p> <p>⇒ (2) zVT = Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.</p> <p>⇒ (2) <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [5] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der</p>

<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet), 19. Juni 2014</p>	<p>nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:</u></p> <p>⇒ Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2013 [6]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil, 05. Dezember 2013</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ 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.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie & Ausmaß Zusatznutzen:</u></p> <p>a) Therapienaive Patienten</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) Therapieerfahrene Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind</p> <p>⇒ zVT = Individuelle Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die Zulassung der Präparate ist jeweils zu beachten.</p> <p>⇒ <i>Ausmaß Zusatznutzen</i> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2012 [7]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u></p> <p>⇒ Edurant® in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p>

<p>Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin, 05. Juli 2012</p>	<p>⇒ Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin:</u></p> <p>⇒ Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>
<p>G-BA, 2012 [8]</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil, 5. Juli 2012</p>	<p>Fazit:</p> <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet</u></p> <p>⇒ Eviplera® wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin:</u></p> <p>⇒ Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>

Cochrane Reviews

<p>Magula N/ Dediccoat M. 2015 [9]</p> <p>Low dose versus high dose stavudine for treating people with HIV infection (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>⇒ Evaluate the evidence supporting the effects of stavudine at dosages that are lower than standard dosage and the applicability of available data in resource-limited settings where stavudine use plays a critical role.</p> <p>⇒ Compare the <u>safety</u> and <u>virologic efficacy</u> of low dose versus high dose stavudine for treating HIV-1 infection.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>⇒ Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Types of studies: Randomised, controlled blinded and non-blinded clinical trials</p> <p>Population: HIV infected adults treated with combination ART</p> <p>Intervention: Low dose stavudine</p> <p>⇒ <i>Low dose stavudine</i> is described as the stavudine dosage of 30 mg BD or less for patients with a body weight of 60 kg or more and less than 30 mg BD for patients with a body weight of less than 60 kg</p> <p>Komparator: high dose stavudine</p> <p>⇒ <i>High dose stavudine</i> is described as the standard dosage of 40 mg BD or greater for patients with a body weight of 60 kg or more and 30 mg BD dosage for those with a body weight of less than 60 kg</p> <p>Endpunkt:</p> <p>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Viral load < 200 copies/ml; Major side-effects leading to drug discontinuation such as lactic acidosis, pancreatitis or severe peripheral neuropathy</p> <p>⇒ <i>Secondary Outcomes:</i> Less severe side-effects e.g. mild peripheral neuropathy, lipodystrophy, rash, etc.</p> <p>Suchzeitraum: 1996 to 2008 (conducted on 10 September 2008); The searches were repeated on 5 June 2009 for the period 2008 to 2009, on 23 November 2012 for the period 2009 to 2012 and on 5 February 2014 for the period 2012-2014.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=147)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>⇒ Cochrane Collaboration tool (Higgins 2008) for assessing the risk of bias for each individual study</p> <p>⇒ Using comprehensive search strategies, which included searching scientific literature from a wide range of databases, published or unpublished, written in any language to minimized the potential for reporting bias</p>

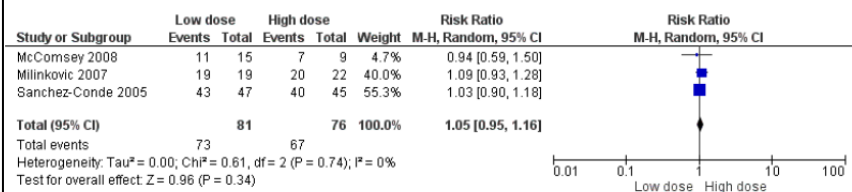
3. Ergebnisdarstellung

Primary Outcomes

Viral load < 200 copies/ml

- ⇒ cut-off for viral load suppression is reported at different levels in each of the studies:
 - The trials of McComsey 2008 & Sanchez-Conde 2005 using a cut-off of 50 copies/mL
 - Milinkovic 2007 using a cut-off of 200 copies/mL.

Figure 4. Forest plot of comparison: 2 Low dose vs high dose stavudine, outcome: 2.1 Proportion of participants with HIV-1 RNA < 200 copies/ml.



Major side-effects

- ⇒ There were no differences in lactic acidosis between the low dose and high dose stavudine arms and no reported major side-effects that led to discontinuation of treatment in all three trials.
- ⇒ There was no associated significant changes in body fat composition.
- ⇒ In the Milinkovic 2007 and McComsey 2008 there was an increase in limb fat in both the low dose arms and a reduction in both high dose arms, however the changes were not statistically significant.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- ⇒ The most significant finding of this review is that in all three trials, participants were all ART experienced and had sustained virologic suppression at the time of enrolment.
- ⇒ This systematic review identified only three small trials that evaluated virologic efficacy and safety of high dose versus low dose stavudine.
- ⇒ All three trials were conducted in developed countries and none reported from developing countries yet stavudine remains a component of ART combination therapy in many developing countries.
- ⇒ It was not possible to perform a meta-analysis on these trails. Individual results from the trials were imprecise and have not identified a clear advantage in virologic efficacy or safety between low and high dose stavudine.
- ⇒ Furthermore, enrolled participants were treatment experienced with sustained virologic suppression and so existing data cannot be generalized to settings where stavudine is currently used in ART naive patients with high viral loads. Stavudine dose reduction trials in ART naive patients, in developing countries where stavudine is still being used are warranted as the phasing out of stavudine that is recommended by

	WHO may not be immediately universally feasible.
<p>Cruciani M, et al. 2013 [10]</p> <p>Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>⇒ The aim of this review is to combine randomised, controlled trials to examine whether in patients with undetectable viraemia simplification treatment with ABC-based triple-nucleoside combinations has similar rates of efficacy and tolerability compared with a continued PI regimen or simplification with NNRTIs (efavirenz or nevirapine) containing regimen. Meanwhile, it offers the opportunity to address the risk of cardiovascular disease in ABC-treated patients and comparators.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Chronically HIV-infected adult patients treated with a PI-containing regimen (PI or boosted PI), with undetectable viral load (HIV-1 RNA below the cut-off value as defined in individual studies).</p> <p>Therapienaive sowie vorbehandelte Patienten</p> <p>Intervention/Komparator:</p> <p>Patients on a PI-containing regimen had three possibilities:</p> <p>1. Continue the PI regimen or switch to a simplification maintenance regimen, including 2. Switch to a NNRTI (EFV or NVP) containing regimen, or 3. Switch to a triple-NRTI regimen (ABC-AZT-3TC (Trizivir®))</p> <p>1 and 2 are controls, 3 is the experimental intervention. If a trial had all three options, we compared the experimental group to each of the 2 control groups (1 vs 3, and 2 vs 3); in this case, to avoid double-counts in the experimental group, we split the 'shared' group (3 NRTI) into two groups with smaller sample size, and include two independent comparisons.</p> <p>Endpunkte</p> <p>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Proportion of patients discontinuing or switching antiretroviral therapy due to virologic failure; Rates of patients with adverse events requiring treatment interruption or switching, or both; Overall rates of treatment interruption or switching, or both; Death (all cause); Occurrence of myocardial infarction and cardiovascular disease; Occurrence of new</p> <p>Suchzeitraum: bis 2012 (Recherche in 2009, Update in 2012)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=1675)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ All the studies included HIV-1 infected patients virologically suppressed after a successful treatment with PI containing ART.</p> <p>⇒ Overall failure (8 studies, n=1.606); Triple nucleoside combination (N=693 participants) vs PI continuation (n=466) vs. NNRTI simplification (n=477).</p> <p>⇒ no significant difference between the participants on triple nucleoside</p>

	<p>combination and controls (RR 0.88, 95%CI 0.74 to 1.04), either PI-based (RR 0.80, 95%CI 0.62 to 1.03) or NNRTI based (RR 0.99, 95% CI 0.79 to 1.24). There was some degree of heterogeneity, and a random effect model was applied.</p> <p>⇒ Virologic Failure (8 studies, n=1,587); Triple nucleoside combination (n=689) vs. PI continuation (n=461) vs. NNRTI simplification (n=437).</p> <p>⇒ no significant difference between the participants on triple nucleoside combination and controls (RR 1.39, 95% CI 0.95 to 2.02), either PI-based (RR 1.49, 95% CI 0.72 to 3.08) or NNRTI based (RR 1.32, 95% CI 0.89 to 1.97), though the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls. A random effect model was applied (I² = 18 %).</p> <p>⇒ Discontinuation for Adverse Events (8 studies, n=1,597); Triple nucleoside combination (n=689) vs. PI continuation (n=461) or to NNRTI simplification (n=447).</p> <p>⇒ no significant difference between the participants on triple nucleoside combination and controls (RR 0.68, 95% CI 0.44 to 1.07), either PI-based (RR 0.77, 95% CI 0.39 to 1.53) or NNRTI based (RR 0.63, 95% CI 0.34 to 1.18), the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of lower incidence of side effects in the experimental group. There was substantial heterogeneity (I² =57%), and a random effect model was applied.</p> <p>⇒ Change in lipids and in CD4 cells from baselines were reported in 7 studies, but inconsistency in reporting these data did not allow quantitative analysis.</p>
	<p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</p> <p>⇒ The strategy of switching to triple nucleoside regimens shows weak evidence of lower incidence of side effects and a higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls.</p> <p>⇒ Simplification with 3NRTI holds the advantages of preserving other classes of antiretroviral drugs, to lower blood lipids, and to be cost effective and simple to administer. Thus, simplification with triple nucleoside regimens AZT + 3TC + ABC should be still considered for individuals who are unable to tolerate or have contraindications to NNRTI or PI based regimens.</p> <p>⇒ Though studies in the current review were conducted between 2001 and 2010, the large majority of patients from studies analysed received old PI regimens (e.g., indinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir) not longer recommended by International Guidelines.</p>
<p>Shey MS, et al. 2013 [11] Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>⇒ The primary objective of this review was to evaluate the antiviral efficacy of co-formulated zidovudine-lamivudine-abacavir for initial treatment of HIV infection. The secondary objectives were to evaluate the safety and tolerability of the triple nucleoside combination.</p>

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

	<p>efavirenz and two or three nucleoside analogues after 32 weeks;</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 2 studies found the triple nucleoside fixed-dose combination to be equivalent to nelfinavir- and atazanavir-based regimens in maintaining virological suppression over 96 weeks and 48 weeks, respectively; ⇒ 1 Study found viral suppression to be relatively superior in the coformulated abacavir-lamivudine-zidovudine arm compared to the co-formulated lopinavir-ritonavir arm after six months of therapy. ⇒ The significant heterogeneity of effects was largely due to differences in the control therapy used in the included trials (i.e. NNRTIs or PIs). ⇒ We found that co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine remains a viable option for initiating anti-retroviral therapy, especially in HIV-infected patients with pre-existing hyperlipidaemia and those who do not tolerate ritonavir. ⇒ The varied geographical locations of the included trials augment the external validity of our findings. ⇒ We are moderately confident in our estimate of the treatment effects of the triple NRTI regimen as initial therapy for HIV infection. In the context of the GRADE approach, such moderate quality of evidence implies that the true effects of the regimen are likely to be close to the estimate of effects found in this review.
<p>Mbuagbaw LCE, et al. 2010 [12]</p> <p>Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 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. <hr/> <p>2. Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs <p>Population: Therapie-naïve Erwachsene und Kinder mit einer HIV Infektion (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten oder zur sexuellen Transmission von HIV)</p> <p>Intervention: EFV+2 NRTIs</p> <p>Komparator: NVP+2 NRTIs</p> <p>Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ <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 <p>Suchzeitraum : 1996-2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=1688)</p>

	<p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, GRADE</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>EFV 600mg vs. NVP 200 mg 2x-täglich (plus NRTI Backbone):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 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). ⇒ 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) ⇒ Resistenzentwicklung (1 Studie): niedrigere Resistenzrate unter einer EFV-basierten Therapie (RR=0.69; 95%KI: 0.48-0.99). ⇒ <u>Keine stat. signifikanten Unterschiede</u> hinsichtlich des virologischen Erfolgs, des immunologischen Ansprechens, der Mortalität, Progression zu AIDS, Abbruchrate und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität. <p><u>EFV 600mg vs. NVP 400 mg 1x-täglich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Virological success (3 studies): similar in both arms (RR=1.11; 95% CI 0.94 to 1.31, P= 0.27). ⇒ Mortality (3 studies): lower in the EFV arms (RR = 0.41; 95% CI 0.18 to 0.94, p=0.01) ⇒ 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). ⇒ <u>Keine stat. signifikanten Unterschiede</u> hinsichtlich des virologischen Erfolgs, des immunologischen Ansprechens, Progression zu AIDS und schweren Nebenwirkungen bei teils moderater Heterogenität. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer, dem Studiensetting und dem NRTI Backbone (die NRTIS in den Studien waren: AZT, 3TC, d4T, ddl, DDI, ABC) ⇒ Ergebnisse dominiert durch die 2NN Studie (60% der randomisierten Patienten)
<p>Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. 2010 [13]</p> <p>Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ 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. <p>2. Methodik</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs <p>Population: Therapie-naïve HIV-Patienten (Erwachsene und Kinder), die eine Initialtherapie benötigen (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten)</p>

	<p>→ 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</p> <p>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.</p> <p>Endpunkt:</p> <p>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/Toleranz/Retention</p> <p>⇒ <i>Secondary Outcomes:</i> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung</p> <p>Suchzeitraum: 1995-2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n=2.159)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ In den Studien wurden zwei Basis NRTI Backbones identifiziert die verglichen wurden: AZT+3TC vs. d4T+3TC und AZT+3TC vs. d4T+ddl</p> <p>⇒ Hauptergebnisse (gepoolt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <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
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ Hohe Komplexität durch die unterschiedlichen Kombinationen. Die Literatur zeigt jedoch eine einheitliche Richtung (Vergleichbarkeit).</p> <p>⇒ Qualität der Studien als schlecht bzw. schlecht eingestuft (GRADE)</p> <p>⇒ Offenes Design in vielen Studien</p> <p>⇒ Viele kleine Studien (nur eine mit >300 Patienten)</p> <p>⇒ Große Unterschiede hinsichtlich der Nachbeobachtungszeit, des Studiensetting und dem NRTI Backbone</p> <p>⇒ Das zweite NRTI in den Studien war entweder 3TC oder ddl</p> <p>⇒ Das dritte AM in den Studien war: IDV,NVP, NFV, RTV, EFV</p>

	<p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>⇒ aus der Evidenzsynopse 2014-B-21 übernommen</p>
<p>Humphreys EH, et al. 2010 [14]</p> <p>Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail firstline antiretroviral therapy</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>⇒ To assess the optimum second-line ART regimen in adolescents and adults living with HIV failing first-line therapy on NNRTI + two-NRTI regimen in low-resource settings.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene HIV Patienten mit Versagen der initialen Therapie (in low- and middle income Ländern)</p> <p>Intervention/Komparator: Lamivudin (3TC) (jedes 3- oder 4- Wirkstoff-Secondline-Regime, das Lamivudin und einen Komparator enthält) vs. Kein Lamivudin in der Secondline Therapie</p> <p>Eingeschlossene Studien: 4</p> <p>⇒ 1 RCT, 1 Non-randomized-study, 2 conference abstracts</p> <p>⇒ Klare Definition von Therapieversagen auf der Basis von klinischen, immunologischen und/oder virologischen</p> <p>Endpunkte:</p> <p>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Mortalität</p> <p>⇒ <i>Secondary Outcomes:</i> Severe adverse events, Clinical response to ART, Adherence, tolerance, retention, Virologic response to ART, Immunologic response to ART, Drug Resistance</p> <p>Suchzeitraum: 1995- 2009 (Update zu Review aus 2007)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n= k.A.), davon 1 RCT (n=136), 1 Observationsstudie, 2 Abstracts</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • RCT gute Qualität, die 3 anderen Untersuchungen konnten wegen fehlender Informationen nicht bewertet werden <p>Very few studies of relevance were identified: 1 RCT (n=136) suggests no difference in virological outcomes among those maintaining 3TC on second-line regimens with three or four drugs compared to those who do not. Proportion of patients achieving VL <50 copies/ml with a Follow-up of 48 weeks: RR 1.29 (95% CI 0.92 – 1.8).</p> <p>No direct comparisons of boosted PIs in second-line treatment after first-line failure in an NNRTI-based regimen were identified.</p>
<p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</p> <p>⇒ There is insufficient direct evidence to evaluate second-line therapies in patients failing first-line regimens with NNRTI + two NRTIs.</p> <p>⇒ Current clinical practice for treatment of patients with HIV who fail first-</p>	

	<p>line treatment is based on individualised treatment decisions based on resistance testing and clinician choice and/or the availability and affordability of second-line regimens.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med ⇒ aus der Evidenzsynopse 2014-B-21 übernommen</p>
<p>Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. 2010 [15] Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals (Review)</p>	<p>1. Fragestellung ⇒ To assess the efficacy, safety, and tolerability of TDF compared to AZT in combination with one NRTI and one NNRTI as part of first-line ART for HIV-infected people in resource-limited settings</p> <p>2. Methodik ⇒ Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs</p> <p>Population: Therapie-naïve HIV Patienten (mind. 18 Jahre alt) die eine Initialtherapie benötigen. (Keine Angaben zu vorbehandelten Patienten) → Geplante Subgruppenanalysen (Kinder zwischen 5 und 13 Jahre; Patienten mit begleitender Hepatitis B Infektion; Patienten mit begleitender Hepatitis C Infektion; Patienten mit begleitender Tuberkulose) wurden aufgrund unzureichend verfügbaren Daten nicht durchgeführt</p> <p>Intervention/Komparator: Vergleich der 3er Kombinationstherapien basierend auf entweder TDF Regimen oder AZT Regimen. Die Kombinationstherapien müssen mind. 2 NRTIs beinhalten (davon eins entweder TDF oder AZT) plus einem dritten NRTI oder NNRTI.</p> <p>Endpunkte:</p> <p>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Mortalität, klinische Progression AIDS, schwere Nebenwirkungen, Virologisches Ansprechen, Adhärenz/ Toleranz/ Retention</p> <p>⇒ <i>Secondary Outcomes:</i> Immunologisches Ansprechen, Prävention einer sexuellen Transmission von HIV, Resistenzentwicklung</p> <p>Suchzeitraum: 1995-2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 (n=586)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, GRADE</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ DUFIN Studie: AZT+3TC +NVP vs. TDF+3TC+NVP: kleine französische Studie. Anfänglich war es geplant 250 Patienten einzuschließen, jedoch wurde die Studie nach einer ungeplanten Zwischenanalyse gestoppt (N=71 Patienten).</p> <p>⇒ Studie 934: AZT+3TC+EFV vs. TDF+FTC+EFV: Große, multizentrische, randomisierte, offene Studie in der EU und USA. Ergebnisse hier für den Zeitraum nach 48 Wochen (Vergleichbarkeit zur DUFIN Studie).</p> <p>Hauptergebnisse (gepoolt):</p> <p>⇒ Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie die TDF</p>

	<p>bzw. AZT basiert ist hinsichtlich dem virologischen Ansprechen und den schweren Nebenwirkungen. (Hinweis: bei Betrachtung der Studien separat sind die Ergebnisse inkonsistent)</p> <p>⇒ Stat. signifikante Unterschiede hinsichtlich der Adhärenz (TDF: 228/292 (78%)vs. AZT: 197/294 (67%); 1.17, 95% KI: 1.06-1.29) und dem immunologischen Ansprechen (WMD:32 Zellen/μL, 95%KI: 13.86-50.14) zum Vorteil einer TDF basierten Therapie, bei gleichzeitig höherer Resistenzentwicklung (TDF: 10/36 (27.85%) vs. AZT: 0/35 [0%]; 20.43, 95%KI: 1.24-335.9).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ Die Ergebnisse zu den Endpunkten: Immunologischen Ansprechen und Resistenzentwicklung basieren nur auf einer kleinen Studie.</p> <p>⇒ Keine Angaben zur Mortalität, der klinischen Progression oder der sexuellen Transmission von HIV</p> <p>⇒ Stat. signifikante Heterogenität hinsichtlich des Endpunktes virologisches Ansprechen ($I^2=84\%$)</p> <p>⇒ Offenes Studiendesign</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>⇒ aus der Evidenzsynopse 2014-B-21 übernommen</p>

Systematische Reviews

<p>Li S-I, et al. 2014 [16]</p> <p>Effectiveness and Safety of Rilpivirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, in Treatment-Naive Adults Infected with HIV-1: A Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study was to determine the effectiveness and safety of rilpivirine in treatment-naive adults Infected with HIV-1</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>⇒ a systematic literature review up to October 2013 in Medline, EMBASE, CINAHL, the Cochrane Contralied Trial Register database, CBMdisc, and Chinese Medical Current Contents (CMCC)</p> <p>⇒ The search and evaluation were conducted from May to October 2013.</p> <p>Population: treatment-naive adults infected with HIV-1</p> <p>Intervention: RPV (Rilpivirine)</p> <p>Komparator: EFV (Efavirenz)</p> <p>Endpunkt: effectiveness and safety</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to October 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2522)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: We followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines in the report of this meta-analysis; Publication bias was examined with Egger's and Begg's tests</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ No significant difference in the viral load between the RPV group and the EFV group (RR, 1.03; 95% CI, 0.99-1.07)</p> <p>⇒ All studies showed CD4 cell counts at week 48 → Increases in CD4 cell counts were much the same between the RPV group and the EFV group (RR, 1.04; 95% CI, 0.85-1.24).</p> <p>⇒ Each study reported virological failure at week 48. There was a higher and significant difference in this Index between the RPV group and the EFV group (RR, 1.70; 95% CI, 1.21-2.38)</p> <p>⇒ All studies presented rash events at week 48. The incidence of any rash possibly related to treatment (any grade) was lower for RPV than for EFV (RR, 0.11; 95% CI, 0.03-0.33)</p> <p>⇒ There was a lower incidence of neurological events of interest with RPV than with EFV (RR, 0.52; 95% CI, 0.45, 0.60)</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ The overall meta-analysis results demonstrated that noninferior antiviral efficacy was observed in viral load comparable with EFV at 48 weeks (P > .05)</p>

	<p>⇒ RPV is effective and safe for HIV-1-infected patients. However, only 4 trials and 2,522 patients were included in this meta-analysis, so more patients and higher quality, longer Intervention randomized controlled trials are required to clarify the issues of the safety and efficacy of RPV in patients with HN-1infection.</p>
<p>Patel DA, et al. 2014 [17] 48-Week Efficacy and Safety of Dolutegravir Relative to Commonly Used Third Agents in Treatment-Naive HIV-1–Infected Patients: A Systematic Review and Network Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The objective of this study is to estimate the efficacy and safety of DTG relative to other guideline recommended agents in a Bayesian network meta-analysis (NMA).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>⇒ The PubMed/MEDLINE, Embase, and Cochrane data baseswere systematically searched (up to August 2013) to identify randomized controlled trials (RCTs) evaluating efficacy and/or safety of ATV/r, DRV/r, DTG, EFV, EVG/c, LPV/r, RAL, or RPV in treatment-naive HIV-1 patients.</p> <p>Population: treatment-naive HIV-1 patients</p> <p>Intervention/ Komperator: ATV/r, DRV/r, DTG, EFV, EVG/c, LPV/r, RAL, or RPV; RPV (Ralpivirine)</p> <p>Endpunkt: efficacy and/or safety</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to August 2013; Two phase 3 studies of DTG with data available after August 2013 were also included</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 RCTs (n= 17,000)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines were followed through all phases in the study</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ EFV was the most prevalent treatment arm included in the studies (n= 20), followed by ATV/r (n= 9), LPV/r (n= 8), DRV/r (n= 3), DTG (n= 3), RPV (n= 3), EVG/c (n= 2), and RAL</p> <p>⇒ Studies were found to be generally similar with respect to age and baseline clinical characteristics</p> <p>⇒ No statistically significant heterogeneity among treatment effects was identified for the EFV-RPV (p =0.78; 3 studies) and EFV-LPV/r (p =0.13; 3 studies) comparisons, the only comparisons associated with more than 2 studies.</p> <p><u>Virologic suppression and CD4+ cell count change</u></p> <p>⇒ Mean odds of virologic suppression (HIV RNA,50 copies/mL) were significantly higher for DTG than ATV/r, DRV/r, EFV, LPV/r, and RPV</p> <p>⇒ DTG was estimated to have significantly higher mean CD4+ cell increases than ATV/r, DRV/r, EFV, LPV/r, and RPV</p> <p><u>Lipid changes</u></p>

	<p>⇒ DTG had significantly lower associated TC, HDL, and LDL increases relative to ATV/r, DRV/r, EFV, EVG/c, and LPV/r, with the exception of DRV/r and HDL change.</p> <p>⇒ DTG was not significantly different than RAL or RPV in any of these lipid outcomes</p> <p>⇒ HDL changes for DTG improved, achieving insignificance rather than being significantly lower compared to ATV/ r and EVG/c (and statistically improved compared with RPV).</p> <p>⇒ Lower mean increases in TG were associated with DTG compared with DRV/r and LPV/r.</p> <p>⇒ unadjusted results were associated with smaller uncertainty intervals, generating significantly lower and higher TG increases compared to ATV/r (20.3 [216.4, 20.2]) and RPV (12.5 [3.2,21.8]), respectively.</p> <p><u>Adverse events and discontinuation due to AEs</u></p> <p>⇒ Odds of experiencing an AE were significantly lower for DTG compared to ATV/r, EFV, and LPV/r</p> <p>⇒ Odds of discontinuation due to AEs were significantly lower with Dolutegravir than with all treatments except RAL and RPV.</p> <p>Table 2. Mean odds ratio (95% CrI) of AEs and discontinuation due to AEs.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>DTG compared to</th> <th>Adverse Events N = 11 studies</th> <th>Discontinuation due to AEs N = 18 studies</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ATV/r</td> <td>0.58 (0.33, 0.94)*</td> <td>0.24 (0.10, 0.49)*</td> </tr> <tr> <td>DRV/r</td> <td>1.06 (0.66, 1.61)</td> <td>0.45 (0.18, 0.93)*</td> </tr> <tr> <td>EFV</td> <td>0.57 (0.38, 0.81)*</td> <td>0.26 (0.14, 0.43)*</td> </tr> <tr> <td>EVG/c</td> <td>0.77 (0.41, 1.34)</td> <td>0.38 (0.15, 0.79)*</td> </tr> <tr> <td>LPV/r</td> <td>0.54 (0.29, 0.89)*</td> <td>0.21 (0.09, 0.40)*</td> </tr> <tr> <td>RAL</td> <td>1.11 (0.79, 1.53)</td> <td>0.87 (0.37, 1.77)</td> </tr> <tr> <td>RPV</td> <td>0.79 (0.44, 1.30)</td> <td>0.74 (0.33, 1.42)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Significant comparisons are in bold with an asterisk. doi:10.1371/journal.pone.0105653.t002</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ DTG was similar to or superior to nearly all comparators of interest in every outcome. The only exceptions were: 1) HDL change, where ATV/r, EFV, EVG/c, and LPV/r demonstrated greater increases and 2) backbone-unadjusted models of TC, LDL, and TG changes, where RPV resulted in significantly lower lipid increases than DTG, though backbone-adjusted model results were not significantly different.</p> <p>⇒ This network meta-analysis suggests DTG is also favorable or comparable to other commonly used third agents (ATV/r, LPV/r, RPV, and EVG/c).</p>	DTG compared to	Adverse Events N = 11 studies	Discontinuation due to AEs N = 18 studies	ATV/r	0.58 (0.33, 0.94)*	0.24 (0.10, 0.49)*	DRV/r	1.06 (0.66, 1.61)	0.45 (0.18, 0.93)*	EFV	0.57 (0.38, 0.81)*	0.26 (0.14, 0.43)*	EVG/c	0.77 (0.41, 1.34)	0.38 (0.15, 0.79)*	LPV/r	0.54 (0.29, 0.89)*	0.21 (0.09, 0.40)*	RAL	1.11 (0.79, 1.53)	0.87 (0.37, 1.77)	RPV	0.79 (0.44, 1.30)	0.74 (0.33, 1.42)
DTG compared to	Adverse Events N = 11 studies	Discontinuation due to AEs N = 18 studies																							
ATV/r	0.58 (0.33, 0.94)*	0.24 (0.10, 0.49)*																							
DRV/r	1.06 (0.66, 1.61)	0.45 (0.18, 0.93)*																							
EFV	0.57 (0.38, 0.81)*	0.26 (0.14, 0.43)*																							
EVG/c	0.77 (0.41, 1.34)	0.38 (0.15, 0.79)*																							
LPV/r	0.54 (0.29, 0.89)*	0.21 (0.09, 0.40)*																							
RAL	1.11 (0.79, 1.53)	0.87 (0.37, 1.77)																							
RPV	0.79 (0.44, 1.30)	0.74 (0.33, 1.42)																							
<p>Rathbun RC, et al. 2014 [18]</p> <p>Dolutegravir, a Second-Generation Integrase Inhibitor for the Treatment of HIV-1</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To review the pharmacology, safety, and efficacy of dolutegravir, an integrase strand-transfer inhibitor (INSTI)</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>⇒ A PubMed search of English language publications was conducted through August 2013 with the search terms S/ GSK1349572,</p>																								

<p>Infection</p>	<p>dolutegravir, and integrase inhibitor to identify articles evaluating efficacy and safety in humans and clinical reviews.</p> <p>Population: Antiretroviral-naïve patients & Antiretroviral-experienced patients</p> <p>Intervention: Dolutegravir</p> <p>Komperator: unterschiedlich</p> <p>Endpunkt: efficacy and safety</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): PubMed search of English language publications was conducted through August 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n= k.A.) → jeweils 3 Phase 3 Studien relevant bei antiretroviral-naïve and antiretroviral-experienced adults.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Antiretroviral Treatment–Naïve Patients</p> <p>⇒ three phase 3 trials</p> <p><u>SPRING-2:</u> 96 weeks, n = 822, Phase 3: randomized, double blind, active controlled, multicenter; 1:1 allocation ratio</p> <p>⇒ age ≥ 18 years; ART naive; HIV-1 RNA ≥1000 c/mL</p> <p>⇒ either dolutegravir 50 mg daily or raltegravir 400 mg twice daily, both with either tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine fixed-dose combination</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary end point^a achieved (48 weeks): 88% (DTG), 85% (RAL); (96 weeks) 81% (DTG), 76% (RAL); DTG noninferior to RAL (ITT) ○ No difference in response by NRTI backbone ○ Median CD4 Δ (96 weeks): 276 cells/ μ L (DTG), 264 cells/ μ L (RAL), P = NS ○ Number of patients with treatment-emergent ART RAMs at PDVF (48/96 weeks): 0 (DTG), 5 (RAL) <p>⇒ Limitations: underrepresentation of racial minorities and women (15% for each), patients with more advanced immunosuppression (CD4 counts below 200 cell/ μ L; 13%), patients with renal insufficiency (estimated creatinine clearance <50 mL/min) also excluded</p> <p><u>SINGLE study:</u> 96 weeks, n = 830, Phase 3: randomized, double blind, active controlled, multicenter; 1:1 allocation ratio</p> <p>⇒ age ≥ 18 years; ART naive; HIV-1 RNA >1000 c/mL</p> <p>⇒ dolutegravir with abacavir/lamivudine or efavirenz/tenofovir/ emtricitabine fixed-dose combination</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary end point^a achieved (48 weeks): 88% (DTG), 81% (EFV); DTG superior to EFV (ITT, P = .003)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Time to viral suppression^a: 28 days (DTG), 84 days (EFV); P < .0001 ○ Median CD4 Δ: 267 cells/μ L (DTG), 208 cells/μ L (EFV); P < .001 ○ Number of patients with treatment-emergent ART RAMs at PDVF: 0 (DTG), 5 (EFV) <p>⇒ enrollment of African Americans (24%), women (16%), patients with advanced immunosuppression (14%) or renal impairment low</p> <p>⇒ higher withdrawal rate as a result of adverse events observed in the efavirenz/tenofovir/emtricitabine arm (10% vs 2% in the dolutegravir arm) before week 48 that likely contributed to the greater efficacy observed with dolutegravir</p> <p>FLAMINGO: 96 weeks, n = 484, Phase 3b: randomized, active controlled, open label, multicenter, 1:1 allocation ratio</p> <p>⇒ age \geq 18 years; ART naive; HIV-1 RNA \geq1000 c/mL</p> <p>⇒ comparing dolutegravir versus darunavir/ ritonavir, both with either tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine fixed-dose combination</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary end point^a achieved (48 weeks): 90% (DTG), 83% (DRV/r); DTG superior to DRV/r (ITT, P = .025) ○ Viral suppression was greater in patients with HIV-1 RNA >100 000 receiving DTG (93% vs 70% with DRV/r; P = NR) ○ No difference in response by NRTI backbone ○ Median CD4 Δ: 210 cells/μ L (both groups) ○ Number of patients with treatment-emergent ART RAMs at PDVF: 0 (both groups) <p>⇒ proportion of nonwhite patients greater (28%), women still underrepresented (15%)</p> <p>⇒ open label could have contributed to higher withdrawal rate observed in the darunavir/ritonavir treatment arm (12% vs 7% in the dolutegravir arm)</p> <p>Antiretroviral Treatment–Experienced Patients</p> <p>SAILING: 48 weeks, n = 715, Phase 3: randomized, double blind, active controlled, multicenter; 1:1 allocation ratio</p> <p>⇒ age \geq 18 years; ART experienced; INSTI naive; HIV-1 RNA \geq1000 c/mL; \geq2 ART class resistance</p> <p>⇒ either dolutegravir 50 mg daily or raltegravir 400 mg twice daily, both in combination with an investigator-selected optimized background regimen (OBR)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary end point^a achieved (48 weeks): 71% (DTG), 64% (RAL); DTG superior to RAL (ITT, P = .03) ○ Mean CD4 Δ: 162 cells/μ L (DTG), 153 cells/μ L (RAL); P = NS ○ Number of patients with treatment-emergent INSTI RAMs at
--	---

	<p style="text-align: center;">PDVF: 4 (DTG), 17 (RAL); P = .003</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ No treatment-emergent phenotypic resistance to DTG was observed <p>⇒ study enrollment balanced: 49% whites, 42% African Americans, 35% Hispanic/Latinos, and 32% women</p> <p>⇒ double-dummy design precluded assessment of any benefit with once-daily dolutegravir administration</p> <p><u>VIKING-3</u>: 48 weeks, n = 183 Phase 3: open label, multicenter</p> <p>⇒ age ≥ 18 years; ART experienced; INSTI resistance; ≥2 other ART class resistance; HIV-1 RNA ≥500 c/mL</p> <p>⇒ dolutegravir 50 mg twice daily with their failing regimen, with a change to an investigator-selected OBR after 7 days</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary end point^c achieved (48 weeks): 56% (n = 64/114) ○ Presence of Q48 with ≥2 secondary INSTI RAMs at baseline strongly associated with virological failure after 24 weeks (P ≤ .001) by multivariate analysis <p>⇒ important limitations of this trial: small sample size, single-arm design, short-term results</p> <p>⇒ VIKING-4: placebo-controlled trial based on findings from VIKING-2 (phase 2b) and VIKING-3 trials</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ initiated to further examine the efficacy of dolutegravir in highly treatment-experienced patients with documented resistance to first-generation integrase inhibitors <p>a: HIV-1 RNA <50 copies/mL</p> <p>c: HIV-1 RNA <400 copies/mL or > 0.7 log₁₀ decline</p> <p>Pediatric Patients</p> <p>⇒ interim results from an ongoing, 48-week, phase 1/2, dose-finding pharmacokinetic study (IMPAACT): after 24 weeks, 83% and 70% of antiretroviral-experienced adolescents (cohort 1, n = 23, age ≥ 6 - 18 years) receiving dolutegravir with an OBR achieved an HIV-1 RNA below 400 copies/mL and 50 copies/mL, respectively</p> <p>⇒ enrollment into 4 additional age defined cohorts is planned for younger pediatric patients</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ Dolutegravir is the first second-generation INSTI and exhibits several advantages over current integrase inhibitors and other preferred antiretrovirals.</p> <p>⇒ Dolutegravir is well tolerated, exhibits low potential for drug-drug interactions, and has a long serum half-life, allowing it to be administered once-daily in patients without preexisting INSTI resistance.</p> <p>⇒ Twice-daily administration is recommended in patients with known or</p>

	<p>suspected resistance mutations to first-generation INSTIs. Mild elevations in serum creatinine occur following dolutegravir initiation from inhibition of renal organic cation transporter 2 but do not reflect changes in glomerular filtration.</p> <p>⇒ Long-term efficacy and safety are needed to define dolutegravir's role in treatment.</p>
<p>Johnson M, et al. 2014 [19]</p> <p>A systematic review of the use of atazanavir in women infected with HIV-1</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This article aims to provide clinicians with a review of available literature regarding the use of ATV/r in women. ... Publications describing gender-based differences in efficacy, safety, tolerability, pharmacokinetics, drug-drug interactions and adherence are critically evaluated.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: women with HIV</p> <p>Intervention/ Komparator: ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r)/k.A.</p> <p>Endpunkte: k.A.</p> <p>Suchzeitraum: 1 October 2007 to 1 October 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 18/k.A.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p> <p>Heterogenität: k.A.</p> <p>Publication bias: k.A.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Safety and efficacy of atazanavir in women</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • no female-only RCTs of ATV/r performed • most patients enrolled in trials were male (approximately 70%) • some gender-specific analyses in treatment-naive and –experienced patients available • some of these analyses were described as underpowered to detect statistically significant between-gender differences <p>21. Squires KE, et al. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/r/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. J Antimicrob Chemother 2011; 66:363-370.</p> <p>22. Smith K, et al. Association of race/ ethnicity and sex on outcomes in ACTG Study A5202. 18th Conference 011 Retroviruses and Opportunistic Infections. 27 February- 2 March, 2011, Boston, MA, USA. Abstract 536.</p> <p>23. Svedhem-Johansson V, et al. Long-term gender-based outcomes for atazanavir/ritonavir (ATV/r)-containing regimens in treatment-experienced patients with HIV. Curr HIV Res 2013; 11:333-341.</p> <ul style="list-style-type: none"> • virological efficacy and durable suppression of plasma HIV RNA levels of treatment-naive and treatment-experienced adults with HIV-1 infection demonstrated in RCTs <p>27. Molina JM, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. Lancet 2008;</p>

	<p>372:646-655.</p> <p>28. Molina JM, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2010; 53:323-332.</p> <p>29. Daar ES, et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. <i>Ann Intern Med</i> 2011; 154:445-456.</p> <p>30. DeJesus E, et al. A randomised comparison of safety and efficacy of nevirapine vs. atazanavir/ritonavir combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naive patients. <i>Int J Clin Pract</i> 2011; 65:1240-1249.</p> <p>31. Smith KY, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. <i>AIDS Res Ther</i> 2008; 5:5.</p> <p>32. Johnson M, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. <i>AIDS</i> 2006; 20:711-718.</p> <p>33. Calza L, et al. Efficacy and safety of atazanavir-ritonavir plus abacavir-lamivudine or tenofovir-emtricitabine in patients with hyperlipidaemia switched from a stable protease inhibitor-based regimen including one thymidine analogue. <i>AIDS Patient Care STDS</i> 2009; 23:691-697.</p> <p>34. Johnson M, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. <i>AIDS</i> 2005; 19:685-694.</p> <p>35. Soriano V, et al. Efficacy and safety of replacing lopinavir with atazanavir in HIV-infected patients with undetectable plasma viraemia: final results of the SLOAT trial. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2008; 61:200-205.</p> <ul style="list-style-type: none"> • efficacy and tolerability comparable to new simplified regimens, such as the Quad single-tablet regimen <p>36. DeJesus E, et al. Week 48 results of an ongoing global Phase 3 study comparing elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir (Qd) with atazanavir/ritonavir plus emtricitabine/tenofovir in treatment-naive HIV-1 + subjects showing efficacy, safety, and pharmacokinetics. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 5-8 March 2012, Seattle, WA, USA. Abstract 627.</p> <ul style="list-style-type: none"> • potent and well tolerated in a simplified regimen without ritonavir in both males and females <p>37. Squires KE, et al. Similar efficacy and tolerability of atazanavir compared with atazanavir/ritonavir, each with abacavir/lamivudine after initial suppression with abacavir/lamivudine plus ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. <i>AIDS</i> 2010; 24:2019-2027. – <i>Ann. Intern. Med.</i> ARIES-Studie</p> <p><u>Tolerability and toxicity issues</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • safety and tolerability of ATV/r-containing regimens has been comprehensively demonstrated in a number of controlled trials and analyses in treatment-naive and -experienced patients with HIV-1 infection • most common AEs observed with ATV/r: nausea, jaundice, diarrhea • most common laboratory abnormality: elevated total bilirubin level
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>As part of a combination antiretroviral therapy regimen, ATV/r appears to be a safe, effective and durable option for treatment-naive and early treatment experienced patients with HIV-1 infection, including non-pregnant and pregnant women.</p> <p>5. <i>Hinweise FB Med:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Disclosure statement: SW has served on advisory boards and</i>

	<p><i>spoken at CME events for BMS, Abbott, Merck, Tibotec, Gilead and ViiV. AH has served on advisory boards and/or given scientific lectures at conferences for Abh Vie, B-1S, Gilead, Janssen and ViiV. M.J reports no competing interests.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>study was supported by Bristol-Myers Squibb, the manufacturers of atazanavir</i>
<p>Chowers M, et al. 2010 [20]</p> <p>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis</p>	<p>6. Fragestellung</p> <p>The objective of this study was to assess the relative efficacy and toxicity of the dual NRTI part of the regimen in antiretroviral-naïve HIV-1-infected adults. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials assessing highly active antiretroviral therapy (HAART) for treatment-naïve HIV-infected adults with a 48-week follow-up were done.</p> <hr/> <p>7. Methodik</p> <p>Population: Therapie-naive HIV Patienten (> 16 Jahre)</p> <p>Intervention/ Komparator: Trials that compared the combination therapy regimens of three or more drugs in both trial arms, where different double or triple backbone NRTI drugs were compared, using the same PI or NNRTI in both trial arms as the second treatment component, with follow-up data of 48 weeks or longer.</p> <p>Endpunkte: (prim.) Patienten mit feststellbarem HIV RNA Level (virologisches Versagen)</p> <p>(Sek.): Progression zu AIDS, Gesamtmortalität nach 48 Wochen und am Ende der follow-up Periode</p> <p>Suchzeitraum: bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 (n=8184)</p> <hr/> <p>8. <u>Ergebnisdarstellung</u></p> <p><u>ddl+3TC/FTC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ddl+ABC (basierend auf 4 Studien mit N=1.216):</u></p> <p>⇒ ddl+3TC/FTC zeigte eine stat. signifikante Überlegenheit im Vergleich zu den anderen Kombinationen hinsichtlich des virologischen Versagens (OR: 0.53; 95%KI: 0.41-0.68).</p> <p>⇒ Nur zwei Studien berichteten Ergebnisse zu einer Viruslast >400 k/mL; auch hier zeigte sich eine Überlegenheit von ddl+3TC/FTC (OR: 0.54; 95%KI: 0.4-0.73).</p> <p>⇒ ddl+3TC/FTC wurde besser vertragen, es brachen weniger Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (OR: 0.53; 95%KI: 0.36-0.76).</p> <p>⇒ Allgemeine Therapieabbrüche aufgrund jeglicher Ursache war stat. signifikant seltener unter ddl+3TC/FTC im Vergleich zu den anderen Komparatoren (OR: 0.59; 95%KI: 0.45-0.77).</p> <p><u>TDF+FTC/3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ 3TC; ABC+ 3TC; ddl+3TC; ddl+ ABC (basierend auf 5 Studien mit N=2.803):</u></p> <p>⇒ TDF+FTC/3TC war nicht stat. signifikant den anderen Komparatoren</p>

	<p>überlegen hinsichtlich jedem untersuchten Endpunkt nach 48 Wochen. Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien durchgeführt werden.</p> <p>⇒ Zwei Studien folgten die Patienten 144 Wochen und zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit von TDF+FTC/3TC hinsichtlich der viralen Suppression <50c/mL (OR: 0.66; 95%KI: 0.58-0.96) und <400c/mL (OR: 0.66; 95%KI: 0.51-0.86) gegenüber den Komparatoren ZDV+3TC und d4T+3TC.</p> <p>⇒ TDF+FTC/3TC wurde besser vertragen, es traten stat. signifikant weniger (ca. 50%ige Reduktion) Studienabbrüche aufgrund jeglicher Ursache auf (OR: 0.48; 95%KI: 0.32-0.74).</p> <p><u>ABC+3TC vs. TDF+FTC; ZDV+3TC; d4T+ 3TC; d4T+ddl (basierend auf 5 Studien mit N=2558):</u></p> <p>⇒ Kein stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des virologischen Versagens.</p> <p>⇒ Es zeigten sich jedoch stat. signifikant mehr AIDS assoziierte Ereignisse unter ABC+3TC (OR: 3.22; 95%KI: 1.24-8.4).</p> <p>⇒ Unter ABC+3TC traten stat. signifikant weniger Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen (=R: 0.6; 95%KI: 0.43-0.86).</p> <p><u>ZDV+3TC vs. d4T+ 3TC; d4T+ddl; ddl+3TC; ABC+ 3TC; ZDV+3TC+ ABC; TDF+FTC (basierend auf 15 Studien mit N=4753):</u></p> <p>⇒ Ist die am meisten untersuchte Kombination. Trotz der vielen Studien zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied dieser Kombination gegenüber den anderen Komparatoren in allen Endpunkten.</p> <p><u>d4T+3TC vs. ZDV+3TC; d4T+ddl; TDF+3TC; ABC+ 3TC (basierend auf 7 Studien mit N=1.401):</u></p> <p>⇒ Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich Suppression der Viruslast, bei gleichzeitig stat. signifikant vermehrtem Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen unter Stavudin+3TC (OR: 1.4; 95%KI: 1.01-1.95).</p> <p>⇒ Es zeigte sich ein stat. signifikant reduzierte Progression zu AIDS unter Stavudin+3TC (OR: 0.52; 95%KI: 0.27-0.97).</p> <p><u>D4T+ddl vs. ZDV+3TC; d4T+3TC;ddl+FTC; ABC+3TC (basierend auf 9 Studien mit N=2.811):</u></p> <p>⇒ Es zeigte sich eine stat. signifikante Unterlegenheit der d4T+ddl Kombination hinsichtlich der Studienabbrüchen aufgrund Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit den anderen Komparatoren (OR: 1.83; 95%KI: 1.39-2.41).</p> <p>⇒ Es konnte keine Metaanalyse aufgrund der vorliegenden Heterogenität durchgeführt werden.</p> <p>9. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ Keine individuellen Patientendaten</p> <p>⇒ Klinische Ereignis waren allgemein selten in den Studien (Power?!)</p>
--	--

	<p>⇒ Informationen zu Langzeiteffekten (144 Wochen) waren nur eingeschränkt vorhanden (Diskrepanz zwischen den Ergebnissen nach 44 Wochen und nach 144 Wochen)</p>
<p>Pichenot M, et al. 2012 [21] Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) to assess the overall efficacy of new antiretroviral drugs, as well as the factors associated with increased efficacy.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: vorbehandelte Patienten</p> <p>Intervention/ Komparator: OBT (=optimized background therapy) plus neue antiretrovirale Arzneimittel vs. OBT plus Placebo</p> <p>Neue antiretrovirale Arzneimittel: Maraviroc, Vicriviroc (CCR5 Inhibitoren), Enfuvirtid (Fusionsinhibitor), Raltegravir (INI), Etravirin (NNRTI) Tipranavir und Darunavir (PI)</p> <p>Endpunkte: virologischer und immunologischer Erfolg in Woche 48</p> <p>Suchzeitraum: 2003-2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 (n=6401) (eine Studien davon war eine unveröffentlichte Studie in Form eines conference abstract)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Virologischer Erfolg in Woche 48:</u> (9 Studien)</p> <p>⇒ 41.7% of patients in the treatment groups (range 18–64%) and 23.6% in the placebo groups (range 0–62%) had undetectable HIV RNA.</p> <p>⇒ Patients in the treatment groups were almost three times more likely to have undetectable HIV RNA at W48 than patients on OBT plus placebo (OR 2.97; 95% CI 2.11–4.17).</p> <p>⇒ There was significant heterogeneity among trials (45.0%; $t_2=0.186$; test of heterogeneity, $P=0.001$) with ORs ranging from 1.12 to 22.68.</p> <p><u>Immunologischer Erfolg in Woche 48 (10 Studien):</u></p> <p>⇒ CD4 count increases in patients in the treatment groups were 9–62 cells/mL larger than in patients in the placebo groups.</p> <p>⇒ There was significant heterogeneity among trials (29.7%; $t_2=0.017$; test of heterogeneity, $P=0.001$).</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our study confirmed the overall immunological and virological efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced patients, compared with placebo. The main predictive factor for efficacy was the number of fully active drugs.</p>

Leitlinien

<p>Williams I, et al. 2014 [22]</p> <p>Leitlinie der British HIV Association (BHIVA)</p> <p>Guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012</p>	<p>Fragestellung: The overall purpose of these guidelines is to provide guidance on best clinical practice in the treatment and management of adults with HIV infection with antiretroviral therapy (ART).</p>												
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche mit anschließendem Konsensusprozess (inkl. öffentl. Stellungnahmeverfahren)</p> <p>Suchzeitraum: (Aktualisierung der Version aus 2012): 2008-2011; selektive Literaturrecherche zu den neuen Wirkstoffen in 2013</p> <p>(Hinweis: die Änderungen zur VorgängerVersion sind gelb markiert)</p> <p>GoR: BHIVA has adopted the modified GRADE system for its guideline development.</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 15%;">Grade 1</td> <td>A Grade 1 recommendation is a strong recommendation to do (or not do) something, where the benefits clearly outweigh the risks (or vice versa) for most, if not all patients. ('we recommend')</td> </tr> <tr> <td>Grade 2</td> <td>A Grade 2 recommendation is a weaker or conditional recommendation, where the risks and benefits are more closely balanced or are more uncertain. ('we suggest')</td> </tr> <tr> <td>Grade A</td> <td>Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed randomized controlled trials (RCTs), or overwhelming evidence of some other sort (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect.</td> </tr> <tr> <td>Grade B</td> <td>Grade B evidence means moderate-quality evidence from randomized trials that suffer from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with special strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of most potential sources of bias.</td> </tr> <tr> <td>Grade C</td> <td>Grade C evidence means low-quality evidence from controlled trials with several very serious limitations or observational studies with limited evidence on effects and exclusion of most potential sources of bias.</td> </tr> <tr> <td>Grade D</td> <td>Grade D evidence on the other hand is based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there is likely to be little confidence in the effect estimate.</td> </tr> </table>	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')	Grade A	Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed randomized controlled trials (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.
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')												
Grade A	Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed randomized controlled trials (RCTs), or overwhelming evidence of some other sort (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect.												
Grade B	Grade B evidence means moderate-quality evidence from randomized trials that suffer from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with special strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of most potential sources of bias.												
Grade C	Grade C evidence means low-quality evidence from controlled trials with several very serious limitations or observational studies with limited evidence on effects and exclusion of most potential sources of bias.												
Grade D	Grade D evidence on the other hand is based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there is likely to be little confidence in the effect estimate.												
	<p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p>Detaillierte Darstellung der Methodik sowie die Bewertung der Evidenz nach</p>												

GRADE findet sich in den Appendixes 1-3 (online verfügbar)

Treatment-naïve patients

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

- ⇒ We recommend therapy-naïve patients start combination ART containing TDF and FTC as the NRTI backbone (1A).
- ⇒ We suggest ABC and 3TC is an acceptable alternative NRTI backbone in therapy-naïve patients who, before starting ART, have a baseline VL_{100 000} copies/mL (2A).
- ⇒ ABC must not be used in patients who are HLA-B*57:01 positive (1A).
- ⇒ We recommend therapy-naïve patients start combination ART containing **atazanavir/ritonavir (ATV/r), darunavir/ritonavir (DRV/r), efavirenz (EFV), raltegravir (RAL) or elvitegravir (ELV)/cobicistat (COBI)**. (1A).
- ⇒ We suggest that for therapy-naïve patients LPV/r and FPV/r are acceptable alternative PIs, and NVP is an acceptable alternative NNRTIs (2A).
- ⇒ NVP must only be used according to CD4 criteria and RPV should only be used in patients with baseline VL <100 000 copies/mL.

Summary recommendations for choice of ART:

	Preferred	Alternative
NRTI backbone	Tenofovir and emtricitabine	Rilpivirine [‡]
Third agent	Atazanavir/ritonavir	Abacavir and lamivudine* [‡]
	Darunavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavir
	Efavirenz	Fosamprenavir/ritonavir
	Raltegravir	Nevirapine [‡]
	Elvitegravir/cobicistat	

*Abacavir is contraindicated if HLA-B*57:01 positive.

[‡]Nevirapine is contraindicated if baseline CD4 cell count is greater than 250/400 cells/μL in women/men.

[‡]Use recommended only if baseline VL <100 000 copies/mL: rilpivirine as a third agent, abacavir and lamivudine as NRTI backbone.

Treatment-experienced patients

Best practice for the management of patients with virological failure.

- ⇒ Factors affecting adherence and drug exposure, including tolerability/toxicity issues, DDIs/food interactions, ARV potency, significant renal/liver disease and mental health/drug dependency problems are evaluated.
- ⇒ Resistance testing is performed while on failing therapy or within 4 weeks of discontinuation.
- ⇒ Past ART and resistance tests are reviewed for archived mutations.
- ⇒ Tropism testing is performed if MVC is being considered.
- ⇒ Intensification with an additional active ARV is not recommended.
- ⇒ Once virological failure is confirmed and a resistance result available, the regimen is changed as soon as possible to avoid accumulation of resistance mutations.

The choice of the new ART regimen will primarily depend on the results of resistance testing and the patient's preference. Additional considerations include the results of tropism and HLA-B*57 testing, DDIs/food interactions, co-morbidities and future therapy options. The goal of the new combination is to re-establish a VL<50 copies/mL.

Patients with no or limited drug resistance - Recommendations

	<ul style="list-style-type: none"> ⇒ We recommend patients experiencing virological failure on first-line ART with WT virus at baseline and without emergent resistance mutations at failure switch to a PI/r-based combination ART regimen (1C). ⇒ We recommend patients experiencing virological failure on first-line ART with WT virus at baseline and limited emergent resistance mutations (including two-class NRTI/NNRTI) at failure switch to a new PI/r-based regimen with the addition of at least one, preferably two, active drugs (1C). ⇒ We recommend patients experiencing virological failure on first-line PI/r plus two- NRTI-based regimens, with major protease mutations, switch to a new active PI/r with the addition of at least one, preferably two, active agents of which one has a novel mechanism of action (1C). ⇒ We recommend against switching a PI/r to an INI or NNRTI as the third agent in patients with historical or existing RT mutations associated with NRTI resistance or past virological failure on NRTIs (1B).
<p>WHO, 2013 [23]</p> <p>Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection</p>	<p>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."</p>
	<p>Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche, Konsensusprozess</p> <p>Suchzeitraum: bis 2009</p> <p>LoE & GoR: Bewertung der gefundenen Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach „GRADE“</p> <p>Weitere Dokumente zur Methodik und Bewertung der gefundenen Evidenz finden sich auf der WHO Internetseite.</p>
	<p><u>Treatment-naïve patients</u></p> <p><u>Preferred first-line regimens:</u> TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART (strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> <p>If TDF + 3TC (or FTC) + EFV is contraindicated or not available, one of the following options is recommended:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ AZT + 3TC + EFV ⇒ AZT + 3TC + NVP ⇒ TDF + 3TC (or FTC) + NVP <p>(strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Countries should discontinue d4T use in first-line regimens because of its well-recognized metabolic toxicities (strong recommendation, moderate-quality evidence). ⇒ Special circumstances may include situations where preferred or alternative regimens may not be available or suitable because of significant toxicities, anticipated drug-drug interactions, drug procurement and supply management issues, or for other reasons: Regimens containing ABC, d4Tb

and boosted PIs

Treatment- experienced patients

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

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

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

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

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

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

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

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

New recommendations

- Second-line ART for adults should consist of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) + 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

	<p>(strong recommendation, moderate-quality evidence).</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). <p>Third-line ART - New recommendations</p> <p>⇒ National programmes should develop policies for third-line ART (conditional recommendation, low-quality evidence).</p> <p>⇒ Third-line regimens should include new drugs with minimal risk of cross-resistance to previously used regimens, such as integrase inhibitors and second-generation NNRTIs and PIs (conditional recommendation, low-quality evidence).</p> <p>⇒ Patients on a failing second-line regimen with no new ARV options should continue with a tolerated regimen (conditional recommendation, very low-quality evidence).</p>																
<p>Gunthard HF, et al. 2014 [24]</p> <p>2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel</p> <p>Antiretroviral treatment of adult HIV infection</p>	<p>OBJECTIVE</p> <p>To provide updated treatment recommendations for adults with HIV, emphasizing when to start treatment; what treatment to start; the use of laboratory monitoring tools; and managing treatment failure, switches, and simplification.</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: internationale Expertengruppe, syst. Literaturrecherche, Konsensusprozesse</p> <p>Suchzeitraum: 2012-2014 (als Update zu der Empfehlung aus 2012, siehe unten Thompson MA, et al. 2012)</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie: Finanzierung durch die „IAS–USA - a not-for-profit, mission-based, nonmembership, educational organization“, CoI erfasst und bewertet, Empfehlungen hervorgehoben aber nicht mit Literatur verknüpft</p> <p>Strength of recommendation:</p> <table border="1" data-bbox="454 1469 1248 1570"> <tr> <td>A</td> <td>Strong support for the recommendation</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Moderate support for the recommendation</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>limited support for the recommendation</td> </tr> </table> <p>Quality of evidence:</p> <table border="1" data-bbox="454 1624 1248 1986"> <tr> <td>Ia</td> <td>Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Recommendation based on the panel’s analysis of the accumulated available evidence</td> </tr> </table>	A	Strong support for the recommendation	B	Moderate support for the recommendation	C	limited support for the recommendation	Ia	Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature	Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature	IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	III	Recommendation based on the panel’s analysis of the accumulated available evidence
A	Strong support for the recommendation																
B	Moderate support for the recommendation																
C	limited support for the recommendation																
Ia	Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature																
Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																
IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature																
IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																
III	Recommendation based on the panel’s analysis of the accumulated available evidence																

	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><u>Box 2. Summary of Selected New Recommendations and Those for Which Strength or Quality of Evidence Has Changed Substantially^a</u></p> <p>Changes in Recommendations for What Treatment to Start</p> <p>Dolutegravir-based regimens and co-formulated elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine have been added to the list of recommended regimens for initial ART (A1a).</p> <p>Co-formulated rilpivirine/tenofovir/emtricitabine has been added as an initial recommended ART regimen in patients with HIV-1 RNA levels <100 000 copies/mL (A1a).</p> <p>Raltegravir plus abacavir/lamivudine has been added as an alternative initial regimen (B1a).</p> <p>Atazanavir/cobicistat plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors was added as an alternative initial regimen (B1a).</p> <p>Darunavir/cobicistat plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors was added as an alternative initial regimen (B111).</p> <p>Ritonavir-boosted darunavir plus abacavir/lamivudine was added as an alternative initial regimen (B1b).</p> <p>Ritonavir-boosted darunavir plus raltegravir has been added as a nucleoside reverse transcriptase inhibitor–sparing alternative regimen only to be used in certain circumstances (B1b).</p> <p>Ritonavir-boosted lopinavir plus lamivudine has been added as a nucleoside reverse transcriptase inhibitor–limiting alternative regimen only to be used in certain circumstances (B1b).</p> <p>Changes in Recommendations for Treatment-Experienced Patients</p> <p>Depending on resistance, viral tropism, and available options, inclusion of a boosted protease inhibitor and agents from newer drug classes should be considered in patients with multidrug resistance (A1a).</p> <p>Maintenance of virologic suppression is paramount when switching the regimen to improve tolerability, reduce toxicity, and improve convenience (A1a).</p> <p>Switching or regimen simplification in virologically suppressed individuals is generally safe if prior treatment and resistance profile are considered.</p> <p>Full activity of the nucleoside reverse transcriptase inhibitors is important when switching from a boosted ritonavir-boosted protease inhibitor to a drug with a lower barrier to resistance (A1a).</p> <p>^a Ratings of the strength of the recommendations and quality of evidence are described in Table 1. The recommendations described herein were chosen because the recommendation is new compared with the 2012 recommendations or the recommendation has changed in some substantial way, including strength or quality of rating, compared with the 2012 recommendations.</p>
<p>Thompson MA, et al. 2012 [25]</p> <p>Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel</p>	<p>Objective</p> <p>To provide current recommendations for the treatment of adult HIV infection with ART and use of laboratory-monitoring tools. Guidelines include when to start therapy and with what drugs, monitoring for response and toxic effects, special considerations in therapy, and managing antiretroviral failure.</p> <hr/> <p>Methodik</p>

<p>Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection</p>	<p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum: 2010-2012 (als Update zu der Empfehlung aus 2010)</p> <p>Strength of recommendation:</p> <table border="1" data-bbox="456 349 1246 450"> <tr> <td>A</td> <td>Strong support for the recommendation</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Moderate support for the recommendation</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>limited support for the recommendation</td> </tr> </table> <p>Quality of evidence:</p> <table border="1" data-bbox="456 506 1246 875"> <tr> <td>Ia</td> <td>Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence</td> </tr> </table>	A	Strong support for the recommendation	B	Moderate support for the recommendation	C	limited support for the recommendation	Ia	Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature	Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature	IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	III	Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence
A	Strong support for the recommendation																
B	Moderate support for the recommendation																
C	limited support for the recommendation																
Ia	Evidence from 1 or more RCT published in the peer-reviewed literature																
Ib	Evidence from 1 or more RCT presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																
IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature																
IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																
III	Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence																
<p><u>Treatment-naive patients</u></p>																	
<p>⇒ Initial therapy continues to be based on a combination of 2 nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) and a potent third agent, generally a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI/r), an integrase strand transfer inhibitor (InSTI), or, rarely, an agent that blocks the CC chemokine receptor 5 (CCR5).</p>																	
<p>Table 1. Recommended and Alternative Initial Antiretroviral Regimens, Including Strength of Recommendations and Quality of Evidence^a</p> <table border="1" data-bbox="456 1171 1358 1473"> <thead> <tr> <th></th> <th>Recommended Regimens</th> <th>Alternative Regimens^b</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NNRTI plus NRTIs</td> <td>Efavirenz/tenofovir/emtricitabine (Ala) Efavirenz plus abacavir/lamivudine^{c,d} (Ala) in HLA-B*5701-negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100 000 copies/mL</td> <td>Nevirapine plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine (Bla) Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine (or rilpivirine plus abacavir/lamivudine) (Bla)</td> <td>Severe hepatotoxicity and rash with nevirapine are more common in initial therapy when CD4 cell count is >250/μL in women and >400/μL in men.</td> </tr> <tr> <td>PI/r plus NRTIs^e</td> <td>Darunavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus abacavir/lamivudine (Ala) in patients with plasma HIV-1 RNA <100 000 copies/mL</td> <td>Darunavir/r plus abacavir/lamivudine (BII) Lopinavir/r^f plus tenofovir/emtricitabine (Bla) (or abacavir/lamivudine) (Bla)</td> <td>Other alternative PIs include fosamprenavir/r and saquinavir/r but indications to use these options for initial treatment are rare.</td> </tr> <tr> <td>InSTI plus NRTIs^g</td> <td>Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine (Ala)</td> <td>Raltegravir plus abacavir/lamivudine (Bla) Etravirine/cobicistat/tenofovir/emtricitabine^h(BIIb)</td> <td>Raltegravir is given twice daily; experience with etravirine/cobicistat/tenofovir/emtricitabine^h is limited to 48-week data.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbreviations: InSTI, integrase strand transfer inhibitor; NRTI, nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; r, ritonavir-boosted.</p> <p>^a Ratings of the strength of the recommendations and quality of evidence are described in the eBox. Fixed-dose combinations are recommended when available and appropriate. Current fixed-dose combinations available are efavirenz/tenofovir/emtricitabine; tenofovir/emtricitabine; abacavir/lamivudine; rilpivirine/tenofovir/emtricitabine; lopinavir/ritonavir; zidovudine/lamivudine; and, if approved, elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine.</p> <p>^b Zidovudine/lamivudine is an alternative NRTI component of NNRTI-, PI/r-, and raltegravir-based regimens, but the toxicity profile of zidovudine reduces its utility.</p> <p>^c HLA-B*5701 screening is recommended before abacavir administration to reduce the risk of hypersensitivity reaction.</p> <p>^d Avoiding the use of abacavir or lopinavir/ritonavir might be considered for patients with or at high risk of cardiovascular disease.</p> <p>^e New Drug Application for this combined formulation has been filed with regulatory authorities. Approval decisions pending.</p>			Recommended Regimens	Alternative Regimens ^b	Comments	NNRTI plus NRTIs	Efavirenz/tenofovir/emtricitabine (Ala) Efavirenz plus abacavir/lamivudine ^{c,d} (Ala) in HLA-B*5701-negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100 000 copies/mL	Nevirapine plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine (Bla) Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine (or rilpivirine plus abacavir/lamivudine) (Bla)	Severe hepatotoxicity and rash with nevirapine are more common in initial therapy when CD4 cell count is >250/μL in women and >400/μL in men.	PI/r plus NRTIs^e	Darunavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus abacavir/lamivudine (Ala) in patients with plasma HIV-1 RNA <100 000 copies/mL	Darunavir/r plus abacavir/lamivudine (BII) Lopinavir/r ^f plus tenofovir/emtricitabine (Bla) (or abacavir/lamivudine) (Bla)	Other alternative PIs include fosamprenavir/r and saquinavir/r but indications to use these options for initial treatment are rare.	InSTI plus NRTIs^g	Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine (Ala)	Raltegravir plus abacavir/lamivudine (Bla) Etravirine/cobicistat/tenofovir/emtricitabine ^h (BIIb)	Raltegravir is given twice daily; experience with etravirine/cobicistat/tenofovir/emtricitabine ^h is limited to 48-week data.
	Recommended Regimens	Alternative Regimens ^b	Comments														
NNRTI plus NRTIs	Efavirenz/tenofovir/emtricitabine (Ala) Efavirenz plus abacavir/lamivudine ^{c,d} (Ala) in HLA-B*5701-negative patients with baseline plasma HIV-1 RNA <100 000 copies/mL	Nevirapine plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine (Bla) Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine (or rilpivirine plus abacavir/lamivudine) (Bla)	Severe hepatotoxicity and rash with nevirapine are more common in initial therapy when CD4 cell count is >250/μL in women and >400/μL in men.														
PI/r plus NRTIs^e	Darunavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus tenofovir/emtricitabine (Ala) Atazanavir/r plus abacavir/lamivudine (Ala) in patients with plasma HIV-1 RNA <100 000 copies/mL	Darunavir/r plus abacavir/lamivudine (BII) Lopinavir/r ^f plus tenofovir/emtricitabine (Bla) (or abacavir/lamivudine) (Bla)	Other alternative PIs include fosamprenavir/r and saquinavir/r but indications to use these options for initial treatment are rare.														
InSTI plus NRTIs^g	Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine (Ala)	Raltegravir plus abacavir/lamivudine (Bla) Etravirine/cobicistat/tenofovir/emtricitabine ^h (BIIb)	Raltegravir is given twice daily; experience with etravirine/cobicistat/tenofovir/emtricitabine ^h is limited to 48-week data.														
<p><u>Treatment-experienced patients</u></p>																	
<p>⇒ New regimens for ART-experienced patients should include the most active drugs available based on genotypic analysis, treatment and adverse effect history, and availability of additional classes of drugs.</p>																	
<p>Initial Regimen</p>																	
<p>Initial NNRTI-Based Regimens</p>	<p>⇒ Delaying a treatment change allows the accumulation of additional NNRTI resistance mutations that may limit future treatment options with etravirine and</p>																

		<p>rilpivirine. Generating a new regimen with 3 active agents is attainable using a PI/r and active NRTIs.</p> <p>⇒ If choice is limited by resistance, HLA-B*5701 positivity, or adverse reactions, use of agents from other classes such as InIs and CCR5 inhibitors are options.</p>
	<p>Initial PI/r-Based Regimens</p>	<p>⇒ The difference between initial virologic failure of an NNRTI-based vs a PI/r-based regimen is that the presence of NNRTI resistance mutations is likely in the former; protease mutations are rarely observed at the time of treatment failure with recommended initial PI/r regimens. If the NRTI backbone is compromised, NNRTIs, raltegravir, or elvitegravir should be used with caution.</p> <p>⇒ Darunavir/r is associated with a lower incidence of virologic failure than lopinavir/ r in treatment-experienced patients.</p> <p>⇒ There are no trials directly comparing darunavir/r and atazanavir/r in treatment-experienced patients</p>
	<p>Initial Raltegravir-Based Regimens.</p>	<p>⇒ There are several available treatment options with 3 fully active drugs from classes not used in an initial raltegravir-based regimen. Standard genotypic tests do not include the integrase region, and there are cost and access issues for integrase resistance assays. Raltegravir and elvitegravir are almost completely crossresistant.</p> <p>⇒ With high-level raltegravir resistance, there is no clinical benefit from continuing raltegravir. Prompt discontinuation of these drugs in a failing regimen increases the potential utility of the investigational drug dolutegravir</p>
<p><u>Switching for Toxicity or Improved Tolerability and Adherence</u></p> <p>⇒ Switching regimens to reduce toxicity, improve adherence and tolerability, and avoid drug interactions in virologically suppressed patients can be done by switching 1 or more agents in the regimen. Switches of single agents for acute or chronic toxicity are possible in patients with virologic suppression, as long as regimen potency is maintained.</p>		

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. 2014 [26] AWMSG Secretariat Assessment Report. Darunavir (Prezista®) 400 mg and 800 mg film-coated tablets and 100 mg/ml oral suspension</p>	<p>2.0 SUMMARY OF EVIDENCE ON CLINICAL EFFECTIVENESS</p> <ul style="list-style-type: none"> company provides evidence for the use of once-daily darunavir in ART-naïve HIV-1-infected paediatric patients (DIONE study; TMC114-C230), in treatment-naïve adults (ARTEMIS; TMC114-C211) and in treatment-experienced adults (ODIN; TMC114-C229) <p>2.3 Points to note</p> <p>The company submission provided a comparison between DRV/rtv use in treatment-naïve HIV-1-infected adolescents and use in treatment-naïve HIV-1-infected adults and treatment-experienced HIV-1-infected patients with no DRV-RAMs. In the guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) stated that an extrapolation of efficacy data obtained in adults to children may be accepted providing there is reliable pharmacokinetic data in place to support the dosage recommendations. Given the similarity of the disease in adults and children, CHMP acknowledged that there is no need to duplicate the evidence of efficacy obtained in adults, since the dose has been adequately selected on the basis of adult exposure.</p> <p>Although data obtained was supportive of DRV/rtv use, the DIONE study has some limitations including an open-label design and a small number of patients were recruited (n=12). CHMP stated, however, that the study design was adequate for an ART agent that has been shown to be efficacious in adults and that the results obtained are sufficient to support an extrapolation from adults to the adolescent population.</p> <p>All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) has previously recommended the use of DRV/rtv tablets in treatment-naïve, and treatment-experienced HIV-1-infected patients, and also the use of DRV 100 mg/ml oral suspension in adults and treatment-experienced paediatric patients.</p> <p>Growth impairment and lipid abnormalities have been identified as potential risk factors associated with the long-term usage of DRV/rtv. An ongoing study will provide information on the potential risks associated with long-term treatment with DRV/rtv.</p>
<p>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. 2014 [27] Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil (as fumarate) (Eviplera®)</p>	<p>The comparators included in the company submission were:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (Atripla®) ⇒ Emtricitabine/tenofovir disoproxil (Truvada®) + atazanavir (Reyataz®) + ritonavir (Norvir®) (booster for Reyataz®) ⇒ Emtricitabine/tenofovir disoproxil (Truvada®) + darunavir (Prezista®) + ritonavir (Norvir®) (booster for Prezista®) <p>2.0 SUMMARY OF EVIDENCE ON CLINICAL EFFECTIVENESS</p> <p>The indication under consideration is the licence extension for antiretroviral treatment-experienced adults with HIV-1 without known mutations associated with resistance to the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) class, tenofovir or emtricitabine, and with a viral load (VL) of ≤ 100,000 HIV-1 RNA copies/ml. The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) has previously recommended emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil (Eviplera® ▼) as an option for use within NHS</p> <p>In support of the licence extension under consideration, the applicant company has provided data from several clinical studies on switching from alternative antiretroviral therapy (ART) to Eviplera® ▼ in HIV-1</p>

	<p>positive patients¹. The most relevant clinical evidence was from virologically suppressed patients in the phase III trial GS-US-264-0106 (SPIRIT) and the phase II trial GS-US-264-01115,6. Supplementary data from conference abstracts and posters supported the findings of the main trials</p> <p>2.3 Points to note</p> <ul style="list-style-type: none"> • Study GS-US-264-0106 demonstrated that switching to Eviplera®▼ was noninferior to remaining on rPI + 2NRTIs at 24 weeks. The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) noted that the introduction of Eviplera®▼ after switch from a protease inhibitor (PI) based regimen did not result in reductions of proportions of subjects with VL < 50 copies/ml at week 24 when Eviplera®▼ was compared with continuation of a PI based regimen. It was therefore concluded that efficacy was demonstrated in this study. • In Study GS-US-264-0106, discontinuation of treatment due to AEs was higher in both groups after switch to Eviplera®▼. CHMP noted, however, that this is often the case in switch studies as the patient population has been selected to tolerate their preswitch regimen. • The clinical trial data provided by the applicant company did not provide any evidence that the simplification of medication to a once daily STR improved adherence. CHMP acknowledge, however, that the reduction in pill burden compared to PI regimens, or improvement of neuropsychiatric disorders associated with efavirenz, can be considered benefits which may increase adherence. Additionally, some studies have demonstrated that self-reported adherence was higher with STR regimens. • The licensed indication for Eviplera®▼ is for patients with VL ≤ 100,000 copies/ml. However, the main clinical trial data are largely limited to patients with VL < 50 HIV-1 RNA copies/ml and there are no robust clinical trial data on patients with virologic failure whilst on other ART regimes switching to Eviplera®▼. During the window phase between screening and treatment initiation in study GS-US-264-0106, 25 subjects had increased viral loads, including 7 with loads > 400 copies/ml. A small number of participants (n = 80) in an observational cohort study provided as part of the company submission had VL > 50 copies/ml at switch to Eviplera®▼. The study concluded that viral suppression was less likely in this patient population. • In both of the main clinical trials, CHMP noted that the VL prior to commencement of the very first ART regimen is not known and that it is therefore unknown whether cases that failed on Eviplera®▼ after switch were subjects with VL > 100,000 copies/ml at the initiation of ART. • A secondary outcome reported in four of the studies provided reported a lipid lowering effect with observed reduction in total cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides. CHMP noted that study GS-US-264-0106 demonstrated limited benefit in the short term as discontinuation of statin therapy was only reported in < 2.8% of individuals. Benefits associated with lipid lowering effects might become apparent in the longer term.
<p>Scottish Medicines Consortium (SMC). 2014 [28] rilpivirine 25mg, emtricitabine 200mg, tenofovir disoproxil (as fumarate) 245mg tablet (Eviplera®)</p>	<p>The Scottish Medicines Consortium (SMC) has completed its assessment of the above product and advises NHS Boards and Area Drug and Therapeutic Committees (ADTCs) on its use in Scotland. The advice is summarised as follows:</p> <p>ADVICE: following a full submission:</p> <p>rilpivirine, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate tablet</p>

	<p>(Eviplera®) is accepted for use within NHS Scotland.</p> <p>Indication under review: treatment of adults infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) without known mutations associated with resistance to the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) class, tenofovir or emtricitabine, and with viral load $\leq 100,000$ HIV-1 RNA copies/mL. As with other antiretroviral medicinal products, genotypic resistance testing and/or historical resistance data should guide the use of Eviplera®.</p> <p>Rilpivirine, emtricitabine, tenofovir (Eviplera®) maintained virological suppression in patients switched from other antiretroviral regimens. There is no evidence of efficacy in patients switching from other antiretroviral regimens due to virological failure.</p> <p>SMC issued advice in February 2012 regarding the use of Eviplera® in antiretroviral treatment-naïve adult patients. The current advice extends use to antiretroviral treatment-experienced patients.</p> <p>Additional information: comparators</p> <p>Relevant comparators would be all other ART regimens. SMC clinical experts indicate that the single tablet formulation of rilpivirine, emtricitabine and tenofovir (Eviplera®) may replace other ART regimens, such as those based on boosted-Pis.</p>
<p>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. 2013 [29] AWMSG Secretariat Assessment Report. Etravirine (Intelence®) 25 mg, 100 mg and 200 mg tablets</p>	<p>2.0 SUMMARY OF EVIDENCE ON CLINICAL EFFECTIVENESS</p> <p>The company submission includes a phase IIb open-label trial (PIANO), which evaluated the safety, tolerability, pharmacokinetics and antiviral activity of etravirine in antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected children and adolescents. As supporting evidence, data is provided from the DUET studies, conducted in treatment-experienced HIV-infected adult patients as part of the initial marketing authorisation application.</p> <p>Three additional studies evaluated the pharmacokinetics of etravirine in either healthy adult volunteers or HIV-infected, treatment-experienced, paediatric patients (6 years to less than 18 years). The pharmacokinetics of equivalent doses of the 25 mg and 200 mg tablets were concluded to be comparable to the 100 mg tablet. Additionally, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) considered the pharmacokinetics of etravirine in paediatric patients and concluded that the administered weight-based dosages resulted in etravirine exposure comparable to that in adults receiving etravirine 200 mg twice daily when administered at a dose corresponding to 5.2 mg/kg twice daily.</p> <p>2.2 Points to note</p> <p>The company submission includes a comparison between etravirine in paediatric patients and use in adult patients. In its guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection, CHMP stipulates that extrapolation to children from efficacy data obtained in adults is acceptable if reliable pharmacokinetic data allow for proper dose recommendations. Given the similarity of the disease in adults and children, CHMP acknowledged that there is no need to duplicate the evidence of efficacy obtained in adults, since the dose has been adequately selected on the basis of the adult exposure.</p> <p>At the time of licensing, CHMP considered the pharmacokinetic, efficacy and safety data obtained for etravirine use in children, and concluded that they were similar to those obtained in adults.</p> <p>AWMSG recommended etravirine (Intelence®) in 2009 as an option</p>

	<p>for use within NHS Wales for the treatment of HIV-1 infected, antiretroviral treatment-experienced adults in combination with a boosted protease inhibitor and other antiretroviral medicinal products.</p> <p>The 2009 Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA) guidelines state that the preferred first-line non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) is nevirapine (Viramune®) for children aged < 3 years, and efavirenz (Sustiva®) for older children. However, the applicant company notes that etravirine is indicated for treatment-experienced paediatric patients from 6 years of age and suggests that etravirine does not therefore have the same place in therapy as nevirapine or efavirenz. Furthermore, the applicant company states that it is not feasible to provide a comparison between etravirine and nevirapine or efavirenz, as there is no direct comparative evidence in this patient population and there is no common comparator arm in the trials with which to facilitate an indirect comparison.</p> <p>During the PIANO study, 93% of adolescents received the adult etravirine dose (200 mg twice daily). However, the exposure in this age group was lower than observed in adults. In addition, fewer adolescents than children achieved a virologic response, defined as plasma viral load < 50 copies/ml, at 24 and 48 weeks. Poorer adherence in adolescents could have driven this finding, but this relationship could not be established due to limitations in the adherence data collected. However, CHMP noted that in observant patients (adherence > 95% assessed by pill count), measures of bioavailability remained higher in children than adolescents.</p> <p>Etravirine is administered twice daily, while efavirenz and prolonged-release nevirapine are both taken once daily, which could impact patient preference. Additionally, the safety and efficacy of etravirine in children less than 6 years of age or weighing less than 16 kg have not yet been established, while efavirenz can be used in children aged three years and over and weighing at least 13 kg and nevirapine can be used in children of any age.</p>
<p>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. 2012 [30] Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (Eviplera®)</p>	<p>2.2 Comparators</p> <p>The comparators requested by the Welsh Medicines Partnership* were TDF/efavirenz/emtricitabine (Atripla®) or TDF/emtricitabine (Truvada®) plus efavirenz (Sustiva®).</p> <p>3.0 SUMMARY OF EVIDENCE ON CLINICAL EFFECTIVENESS</p> <p>The company submission provides evidence for the bioequivalence of Eviplera®▼ and the individual constituents (emtricitabine, rilpivirine and TDF) administered individually. The submission also includes evidence for the clinical effectiveness of rilpivirine in combination with emtricitabine and TDF.</p> <p>3.4 AWTTC critique</p> <p>At the time of licensing, CHMP noted that bioequivalence has been demonstrated between the Eviplera®▼ combination tablet and the individual constituents and concluded that, since efficacy and safety have been established with these constituents, the results are considered applicable to the combination product. The clinical and cost-effectiveness of rilpivirine (Edurant®▼) for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral treatment-naive adult patients with a viral load ≤ 100,000 HIV-1 RNA copies/ml, in combination with other antiretroviral medicinal products, is being assessed by AWMSG as a separate appraisal.</p> <p>The full analysis of the clinical effectiveness studies demonstrated</p>

	<p>non-inferiority of rilpivirine to efavirenz in treatment-naive adults with HIV-1 infection, regardless of viral load. The licensed indication of Eviplera®▼ is limited to a subpopulation of these studies with a baseline viral load \leq 100,000 copies/ml. Results for the primary endpoint in a pooled analysis of this subpopulation also demonstrated non-inferiority; however the studies were not powered for this analysis.</p> <p>While considering the use of Eviplera®▼ in this indication, CHMP stated that simple dosing regimens are one of the drivers of good adherence, leading to reduced risk of drug resistance development. It also noted that among regimens of comparable efficacy, physicians and HIV-1 infected patients rate pill burden and dosing frequency as obstacles to achieving adherence.</p>
--	---

Primärstudien

Eine systematische Suche nach Primärliteratur wurde nicht in Auftrag gegeben.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 12.02.2015**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [HIV-1] explode all trees
#2	"HIV-1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	"human immunodeficiency virus 1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	"human immunodeficiency virus type 1":ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	#5 Publication Year from 2010 to 2015
#7	#5 Publication Year from 2014 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.02.2015

#	Suchfrage
1	"HIV-1"[Mesh]
2	"Drug Therapy"[Mesh]
3	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]
4	((#1) AND #2) OR #3
5	"human immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]
6	HIV-1[Title/Abstract] AND human[Title/Abstract]
7	("Immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]) AND human[Title/Abstract]
8	"human immunodeficiency virus 1"[Title/Abstract]
9	((#5) OR #6) OR #7) OR #8
10	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use
11	anti-retroviral*[Title/Abstract]
12	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
13	(#11) AND #12
14	(#10) OR #13
15	(#14) AND #9
16	(#4) AND #14
17	(#15) OR #16
18	(#17) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))
19	(#17) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology 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])))
20	(#18) OR #19
21	(#20) Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2015/02/13

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.02.2015

#	Suchfrage
1	"HIV-1"[Mesh]
2	"Drug Therapy"[Mesh]
3	"HIV Infections/drug therapy"[Mesh]
4	((#1) AND #2) OR #3
5	"human immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]
6	HIV-1[Title/Abstract] AND human[Title/Abstract]
7	("Immunodeficiency virus type 1"[Title/Abstract]) AND human[Title/Abstract]
8	"human immunodeficiency virus 1"[Title/Abstract]
9	((#5) OR #6) OR #7) OR #8
10	Anti-Retroviral Agents/therapeutic use
11	anti-retroviral*[Title/Abstract]
12	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
13	(#11) AND #12
14	(#10) OR #13
15	(#14) AND #9
16	(#4) AND #14
17	(#15) OR #16
18	(#17 AND (guideline*[Title] OR consensus*[Title] OR recommendation*[Title] OR "good clinical practice"[Title]))
19	(#17 AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]))
20	(#18 OR #19)
21	(#20) Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2015/02/13

Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Wirkstoffkombination Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung A14-03). Köln (GER): IQWiG 2014; <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a14-03-wirkstoffkombination-rilpivirin-emtricitabin-und-tenofoviridisoproxil-neues-anwendungsgebiet-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.5372.html>, Zugriff am 13.02.2015.
2. 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/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a14-08-dolutegravir-nutzenbewertung-gemass-35a-sgb-v-dossierbewertung.6011.html>, Zugriff am 13.02.2015.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cobicistat vom 18. September 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2064/2014-09-18_AM-RL-XII_Cobicistat_2014-04-01-D-104_BAnz.pdf, Zugriff am 13.02.2015.
4. 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 13.02.2015.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet) vom 19. Juni 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2006/2014-06-19_AM-RL-XII_Rilpivirin-Kombi_2014-01-01-D-089_BAnz.pdf, Zugriff am 13.02.2015.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil vom 5. Dezember 2013. Berlin (GER): G-BA 2013; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf, Zugriff am 13.02.2015.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin vom 5. Juli 2012. Berlin (GER): G-BA 2012; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf, Zugriff am 13.02.2015.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012. Berlin (GER): G-BA 2012; http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf, Zugriff am 13.02.2015.
9. Magula N, Dedicoat M. Low dose versus high dose stavudine for treating people with HIV infection. Cochrane Database of Systematic Review 2015; (1): CD007497.
10. Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Parisi SG, Malena M, Bosco O. Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013; (6):

11. Shey MS, Kongnyuy EJ, Alobwede SM, Wiysonge CS. Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3 CD005481.
12. Mbuagbaw LCE, 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 of Systematic Review* 2010; (12): (CD004246).
13. 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 of Systematic Reviews* 2010; (8): CD008651.
14. Humphreys EH, Chang LW, Harris J. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first-line antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (6): CD006517.
15. Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Tenofovir or zidovudine in three-drug combination therapy with one nucleoside reverse transcriptase inhibitor and one non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (10): CD008740.
16. Li SL, Xu P, Zhang L, Sun GX, Lu ZJ. Effectiveness and safety of rilpivirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, in treatment-naïve adults infected with HIV-1: a meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2014; 15 (6): 261-8.
17. Patel DA, Snedecor SJ, Tang WY, Sudharshan L, Lim JW, Cuffe R, Pulgar S, Gilchrist KA, Camejo RR, Stephens J, Nichols G. 48-week efficacy and safety of dolutegravir relative to commonly used third agents in treatment-naïve HIV-1-infected patients: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9 (9): e105653.
18. Rathbun RC, Lockhart SM, Miller MM, Liedtke MD. Dolutegravir, a second-generation integrase inhibitor for the treatment of HIV-1 infection. *Ann Pharmacother* 2014; 48 (3): 395-403.
19. Johnson M, Walmsley S, Haberl A. A systematic review of the use of atazanavir in women infected with HIV-1. *Antivir Ther* 2014; 19 (3): 293-307.
20. Chowers M, Gottesman BS, Leibovici L, Schapiro JM, Paul M. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors in combination therapy for HIV patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29 (7): 779-86.
21. Pichenot M, Deuffic BS, Cuzin L, Yazdanpanah Y. Efficacy of new antiretroviral drugs in treatment-experienced HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of recent randomized controlled trials. *HIV Med* 2012; 13 (3): 148-55.
22. Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, Cwynarski K, Edwards S, Fidler S, Fisher M, Freedman A, Geretti AM, Gilleece Y, Horne R, Johnson M, Khoo S, Leen C, Marshall N, Nelson M, Orkin C, Paton N, Phillips A, Post F, Pozniak A, Sabin C, Trevelion R, Ustianowski A, Walsh J, Waters L, Wilkins E, Winston A, Youle M. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013. All changed text is cast in yellow highlight.). *HIV Med* 2014; 15 Suppl 1 1-85.
23. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Genf (SUI): WHO 2013; http://www.who.int/iris/bitstream/10665/85321/1/9789241505727_eng.pdf, Zugriff am 23.02.2015.
24. Gunthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, Burger DM, Cahn P, Gallant JE, Glesby MJ, Reiss P, Saag MS, Thomas DL, Jacobsen DM, Volberding PA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2014; 312 (4): 410-25.

25. Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, Eron JJ, Gunthard HF, Hammer SM, Reiss P, Richman DD, Rizzardini G, Thomas DL, Jacobsen DM, Volberding PA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. JAMA 2012; 308 (4): 387-402.
26. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report. Darunavir (Prezista®) 400 mg and 800 mg film-coated tablets and 100 mg/ml oral suspension. Penarth (UK): AWTTC 2014; (Reference number: 2246).<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2246>, Zugriff am 13.02.2015.
27. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil (as fumarate) (Eviplera). Penarth (UK): AWTTC 2014; (Reference number: 2374).<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2374>, Zugriff am 13.02.2015.
28. Scottish Medicines Consortium (SMC) . rilpivirine 25mg, emtricitabine 200mg, tenofovir disoproxil (as fumarate) 245mg tablet (Eviplera®). Glasgow (UK): SMC 2014; (SMC No. (951-14).
29. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). AWMSG Secretariat Assessment Report. Etravirine (Intelence®) 25 mg, 100 mg and 200 mg tablets. Penarth (UK): AWTTC 2013; (Reference number: 1683).<http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/1683>, Zugriff am 13.02.2015.
30. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate (Eviplera®). Penarth (UK): AWTTC 2012; (Advice No. 1412).<http://www.wales.nhs.uk/sites3/docmetadata.cfm?orgid=371&id=195433&pid=24773>, Zugriff am 13.02.2015.

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, Niederlanden, 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)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SAILING	RCT, doppelblind, parallel, doubledummy, multizentrisch	antiretroviral vorbehandelte erwachsene HIV-1 infizierte Patienten, ohne vorhergehende INI Behandlung und einer Ausgangsviruslast von > 400 Kopien/ml. Darüber hinaus mussten Resistenzen gegen mindestens 2 ART Wirkstoffklassen vorliegen.	Dolutegravir 50 mg ^b (N = 360) Raltegravir 800 mg ^b (N = 364) Jeweils zusätzlich zur optimierten individuellen antiretroviralen Hintergrund-Therapie	Screeningphase: bis zu 42 Tage Behandlungsphase: 48 Wochen ^b Follow up: 4 Wochen	156 Zentren in Australien, Europa, Nord- und Südamerika, Russland, Südafrika und Taiwan Seit 10/2010 Datenschnitt Woche 48: 02/2013	<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; 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: Nach Woche 48 konnten die Patienten aus dem Dolutegravirarm in eine open-label-Phase wechseln.
ART: Antiretrovirale Therapie; INI: Integrase-Inhibitor; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Abbildung 2: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Dolutegravir vs. Raltegravir aus IQWiG, 2014 (IQWiG-Berichte – Nr. 221, S. 42)