



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

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

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

Vom 20. Dezember 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	21
4. Verfahrensablauf	21
5. Beschluss	23
6. Anhang.....	37
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	37
B. Bewertungsverfahren	49
1. Bewertungsgrundlagen.....	49
2. Bewertungsentscheidung	49
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
2.2 Nutzenbewertung	49
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	49
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
2.2.4 Therapiekosten.....	49
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	50
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	51
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	55
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	56
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	56
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	57
5.1 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH.....	57
5.2 Stellungnahme: ViiV Healthcare GmbH.....	83

5.3	Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH	101
5.4	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	104
5.5	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	108
5.6	Stellungnahme: Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä).....	114
5.7	Stellungnahme: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.	120
D.	Anlagen	124
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	124
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	140

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen der Wirkstoffkombination Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid ist der 1. Oktober 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. Juni 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Biktarvy®) gemäß Fachinformation

Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

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

oder

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

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

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

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

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

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

Proteaseinhibitoren (PI):

Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):

Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):

Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin, Doravirin

Integrase-Inhibitoren (INI):

Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir

Andere antivirale Mittel:

Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor)

Andere therapeutische Mittel:

Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

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

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

Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018

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

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

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

Dolutegravir (nAWG) vom 21. September 2017

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid vom 5. Januar 2017

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 3. November 2016

Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016

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

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015

Cobicistat vom 18. September 2014

Dolutegravir vom 7. August 2014

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

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

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012

Für die Wirkstoffe, die Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind und in den Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V fallen, liegt für die Behandlung von therapienaiven HIV-infizierten erwachsenen Patienten für Rilpivirin sowie für die Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil der Beleg für einen geringen Zusatznutzen (Beschlüsse vom 5. Juli 2012) und für Dolutegravir der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 7. August 2014) sowie für die Kombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 19. März 2015) vor. Weiterhin liegt für Dolutegravir für therapieerfahrene Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integraseinhibitor die erste Therapieoption darstellt, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor (Beschluss vom 7. August 2014).

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Evidenzrecherche festgestellt. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für therapienaive Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase Tenofoviridisoproxil/Tenofoviralaftamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin als NRTI-Backbone eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen.

Als dritte Kombinationspartner wurden die Wirkstoffe Rilpivirin oder Dolutegravir bestimmt. Der Hintergrund für die Fixierung des dritten Kombinationspartners in der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt darin begründet, dass der G-BA aufgrund des Anwendungsgebietes eine vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie, d.h. ein Komplettregime, festlegt. Die Wahl der beiden Wirkstoffe Rilpivirin oder Dolutegravir als dritter Kombinationspartner ist durch Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet. Zudem wird der Evidenzkörper von Rilpivirin und Dolutegravir durch den Zusatznutzen in Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA gestützt.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene erwachsene Patienten ergab die Evidenzrecherche, dass nach einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Therapieversagen, Nebenwirkungen) eine patientenindividuelle, mit dem Patienten abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wie folgt bewertet:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der nicht antiretroviral vorbehandelten (therapienaiven) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien GS-US-1489 (1489) und GS-US-1490 (1490) vorgelegt.

Bei der Dossiereinreichung lagen für beide Studien Daten zu Woche 48 vor, im Verlauf des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren Datenschnitt zu Woche 96 für beide Studien ein. Für die Nutzenbewertung ist der Datenschnitt zu Woche 96 maßgeblich. Für einige Endpunkte lagen zu Woche 96 jedoch keine Daten vor. Hier wird das Ergebnis zum Datenschnitt nach 48 Wochen herangezogen.

In der vorgelegten Studie 1489 wurde Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid mit der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin und in der Studie 1490 mit Dolutegravir in Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid verglichen.

Bei Studieneinschluss musste die HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patienten ≥ 500 Kopien/ml betragen.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm oder den Vergleichsarm randomisiert. In der Studie 1489 wurden insgesamt 631 Patienten eingeschlossen, 316 Patienten erhielten dabei Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid und 315 Patienten wurden in der Studie mit Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin behandelt. In die Studie 1490 wurden insgesamt 657 Patienten einer Behandlung mit Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid oder einer Therapie mit Dolutegravir in Kombination mit Emtricitabin/Tenofoviralfenamid zugeteilt.

In beiden Studien erfolgte eine Stratifizierung nach der HIV-1-RNA-Viruslast, Region und CD4-Zellzahl.

In den Studien 1489 und 1490 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nachgewiesener Sensitivität gegenüber den in der jeweiligen Studie für die Backbone-Therapie eingesetzten Substanzen eingeschlossen. Die Sensitivität gegenüber Integraseinhibitoren wurde vor Studienbeginn nicht explizit überprüft. Im Verlauf der beiden Studien traten allerdings keine virologischen Resistenzen gegenüber den eingesetzten Wirkstoffen auf.

Das virologische Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde in beiden Studien als primärer Endpunkt erhoben.

Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In den Studien 1489 und 1490 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z.B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z.B. Kaposi-Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und somit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant.

Gemäß der CDC-Definition² des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/ μ l) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.

Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird.³

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

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse der Klasse CDC zeigt sich in der Studie 1489 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studie 1490 liegen für diesen Endpunkt keine verwertbaren Daten vor.

Virologisches Ansprechen/virologisches Versagen

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

Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen/virologisches Versagen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat. Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen zeigt sich in der Metaanalyse zu Woche 96 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

CD4-Zellzahlen

Der Endpunkt CD4-Zellzahl hat für die Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen

² CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41 (no. RR-17).

³ Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infektion EMA 2008.

Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung des HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle.

Für die CD4-Zellzahl zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (MD [95%-KI]: -25,07 [-48,97; -1,17]; $p=0,040$) Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird die Effektstärke mittels Hedges'g ([95%-KI]: -0,11 [-0,22; 0,00]) betrachtet. Das 95%-Konfidenzintervall liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen, virologischen Versagen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.

HIV-Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index (HIV-SI)

Der HIV-SI bildet die HIV-Symptomatik anhand von 20 Items ab und besteht aus dem Symptom Count Score (Abfrage von 20 HIV-assoziierten Symptomen) und dem Symptom Bother Score (Beurteilung der Beeinträchtigung der Patienten durch die Krankheitssymptomatik). Für die Nutzenbewertung wird der Symptom Bother Score herangezogen. Der Symptom Bother Score erfasst die Beeinträchtigung durch Abfragung der jeweiligen Symptome auf einer Skala von 0 („Symptom ist nicht vorhanden“) bis 4 („Symptom beeinträchtigt mich sehr“) Punkten.

Der Endpunkt HIV-SI wurde in den Studien 1489 und 1490 nur bis Woche 48 erhoben. Für den Endpunkt liegt Heterogenität vor. In der Studie 1489 zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (MD [95%-KI]: -3 [-4,93; -1,07]; $p=0,002$). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird die Effektstärke mittels Hedges'g ([95%-KI]: -0,24 [-0,40; -0,09]) betrachtet. Das 95%-Konfidenzintervall liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. In der Studie 1490 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann nicht abgeleitet werden.

Lebensqualität

Der SF-36 Fragebogen ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und stellt mit seinen 36 Fragen ein multidimensionales Messinstrument für den selbst eingeschätzten allgemeinen Gesundheitszustand bzw. die gesundheitsbezogene Lebensqualität dar. Er bewertet acht Gesundheitsdimensionen: Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeiner Gesundheitszustand, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden. Die acht Dimensionen wiederum können zu zwei Summenscores zusammengefasst werden: Körperlicher und mentaler Summenscore (PCS, MCS). Der Fragebogen gibt somit direkt das subjektive Befinden hinsichtlich des physischen und psychischen Wohlbefindens wieder.

SF-36v2 – körperlicher Summenscore (PCS)

Für den PCS des SF-36v2 zeigt sich in der Metaanalyse zu Woche 48 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

SF-36v2 – mentaler Summenscore (MCS)

Für den MCS des SF-36v2 zeigt sich in keiner der Studien 1489 und 1490 zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Eine Metaanalyse wurde aufgrund der Heterogenität zwischen den Studien nicht durchgeführt.

Nebenwirkungen

Für den Endpunkt SUE liegt Heterogenität vor. In Studie 1489 zeigt sich für die SUE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Studie 1490 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. Da der Effekt nicht gleichgerichtet war, ergibt sich in der Gesamtschau beider Studien für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid.

Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, klassifiziert nach MedDRA Term SOC (System Organ Class) zeigt sich für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dieser Unterschied wird maßgeblich durch den in dieser SOC enthaltenen PT (Preferred Term) Übelkeit bedingt, für den sich in der Metaanalyse ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt.

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC) und psychiatrische Erkrankungen (SOC) zeigen sich in der metaanalytischen Auswertung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Über diese Auswahl als relevant erachteter Ereignisse hinaus, erfolgte seitens des IQWiG im vorliegenden Verfahren eine Prüfung folgender weiterer Kriterien: Inzidenz $\geq 5\%$ in einem SOC oder PT in einem Behandlungsarm, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in einer der beiden Studien 1489 und 1490, homogene Metaanalyse oder gleichgerichtete Effekte in den Einzelstudien, mindestens 10 Patienten oder Patientinnen mit Ereignis in einem Studienarm, keine Inkonsistenz zwischen inhaltlich ähnlichen SOC/PTs sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Neben den vorab als relevant erachteten Ereignissen wurde für den Endpunkt Infektionen der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC) in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid festgestellt. Für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC), und Schmerzen in einer Extremität (PT) zeigt sich metaanalytisch jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid.

Insgesamt kann in der Kategorie Nebenwirkungen aus den statistisch signifikanten Endpunkten weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid abgeleitet werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid wurden die beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien 1489 und 1490 vorgelegt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor.

Für den Endpunkt Mortalität wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Für den Endpunkt CD4-Zellzahl zeigt sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. Eine klinische Relevanz für diese beiden Unterschiede kann nicht abgeleitet werden.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt SUE in Studie 1489 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Studie 1490 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid.

Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich auf Ebene einzelner als relevant erachteter Ereignisse für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), maßgeblich bedingt durch den Endpunkt Übelkeit (PT), sowie den Endpunkt „Infektionen der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (SOC), wurde in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid festgestellt.

Für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) und Schmerzen in einer Extremität (PT) zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid.

In der Kategorie Nebenwirkungen kann insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid abgeleitet werden.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die drei parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien GS-US-1844 (doppelblind), GS-US-1878 (offen) und GS-US-1961 (offen) im Dossier vorgelegt.

In den Studien wurde Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid jeweils mit einer Fortführung der bisherigen Therapie verglichen.

In Studie GS-US-1844 wurden vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene eingeschlossen, die seit mindestens 3 Monaten ununterbrochen mit einem Therapieregime aus Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin behandelt wurden. In die Studie GS-US-1878 wurden vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten eine Therapie aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitoren (PI) erhielten. In die Studie GS-US-1961 wurden ausschließlich vorbehandelte HIV-1-infizierte Frauen eingeschlossen, die seit mindestens 3 Monaten auf einer stabilen Therapie mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid oder Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil oder geboostertes Atazanavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil behandelt wurden.

In den drei Studien durften bei den Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn keine Resistenzen gegenüber dem Großteil der eingesetzten Substanzen vorliegen. Da nahezu alle Patientinnen und Patienten in den 3 Studien (97- 99% der Patienten) zu Studienbeginn bereits seit mindestens 3 Monaten (Studien GS-US-1844 und GS-US-1961) bzw. 6 Monaten (Studie GS-US-1878) virologisch supprimiert waren und diese Suppression über den gesamten Studienzeitraum erhalten blieb, ist davon auszugehen, dass sie keine relevanten Resistenzen gegenüber einen der Wirkstoffe aufwiesen.

Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) oder den Vergleichsarm (Fortführen der bestehenden individuellen ART) randomisiert. In den Studien GS-US-1878 und GS-US-1961 erfolgte eine Stratifizierung nach der antiretroviralen Vorbehandlung, in der Studie GS-US-1844 wurde nicht stratifiziert. In der Studie GS-US-1844 wurden 284 Patienten in den Interventions-Arm zugeteilt und 283 in den Vergleichsarm. In der Studie GS-US-1878 waren es 290 im Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid-Studienarm und 288 im Vergleichsarm und in Studie 1961 erhielten 235 Frauen Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid und 237 Frauen führten ihre ART fort.

Das virologische Versagen (HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde in allen drei Studien als primärer Endpunkt erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität, Lebensqualität (nur Studien 1844 und 1878) und unerwünschte Ereignisse (UE). Die Bewertung basiert auf dem Datenschnitt der 48-Wochen-Analyse.

Die randomisierte Studienbehandlung wurde bis Woche 48 fortgesetzt.

Es wird davon ausgegangen, dass in den Studien überwiegend Patienten eingeschlossen waren, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) der bestehenden Vortherapie vorlag.

Somit entspricht für diese Patientinnen und Patienten das Fortführen der bisherigen Therapie im Kontrollarm der Studien GS-US-1844, GS-US-1878 und GS-US-1961 der zweckmäßigen Vergleichstherapie; die Ergebnisse der drei Studien können zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Demgegenüber liegen für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungs-indikation keine Daten vor. Damit ist eine Bewertung des Zusatznutzens für diese Patienten nicht möglich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Metaanalyse der Studien 1844, 1878 und 1961 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) [analog Darunavir-Kombi/Elitegravir-Kombi 2016-01-01_D-206 und D-362 Dolutegravir/Rilpivirin]

In den Studien GS-US-1844, GS-US-1878 und GS-US-1961 sind in keiner der Behandlungsarme AIDS-definierende Ereignisse aufgetreten.

Virologisches Ansprechen/virologisches Versagen

Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen zeigte sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

CD4-Zellzahlen

Für die CD4-Zellzahl zeigt sich in keiner der drei Studien (GS-US-1844, GS-US-1878 und GS-US-1961) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen, virologischen Versagen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid im Vergleich zum Fortführen der bisherigen Therapie für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.

HIV-Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index (HIV-SI)

Für den Endpunkt HIV-SI liegt für den Gesamtindex Heterogenität vor. In Studie 1844 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. In Studie 1878 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie 1961 wurde der Endpunkt nicht erhoben. Da die Effekte jeweils nicht gleichgerichtet waren, ergibt sich in der Gesamtschau beider Studien für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid.

Lebensqualität

SF-36v2 – körperlicher Summenscore (PCS)

Für den PCS zeigt sich in der Metaanalyse aus den Studien GS-US-1844 und GS-US-1878 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. In der Studie GS-US-1961 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

SF-36v2 – mentaler Summenscore (MCS)

Für den MCS des SF-36v2 zeigt sich in der Metaanalyse aus den Studien GS-US-1844 und GS-US-1878 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie GS-US-1961 wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UEs und schwere (Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) unerwünschte Ereignisse (UE), zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, klassifiziert nach MedDRA Term SOC (Systemorganklasse) zeigte sich in der Metaanalyse für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen (SOC) liegt Heterogenität vor mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in der Studie 1844 und statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in den Studien 1878 und 1961. Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC) liegt Heterogenität vor. Für beide Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in Studie 1878, während in den Studien 1844 und 1961 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt.

Über diese Auswahl als relevant erachteter Ereignisse hinaus, erfolgte seitens des IQWiG im vorliegenden Verfahren eine Prüfung folgender weiterer Kriterien: Inzidenz $\geq 5\%$ in einem SOC oder PT in einem Behandlungsarm, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in einer der drei Studien 1844, 1878 und 1961 sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Neben den vorab als relevant erachteten Ereignissen zeigt sich in der Metaanalyse für den Endpunkt Harnwegsinfektion (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid.

Für diesen Endpunkt liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich für diese nicht schwerwiegende Nebenwirkung ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Für Männer ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie.

Gesamtbewertung

In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.

Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den drei Studien Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.

Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen auf Ebene einzelner als relevant erachteter Ereignisse für den Endpunkt Harnwegsinfektion (PT) für Frauen sowie für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid feststellen.

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

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

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

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

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

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Auf Grundlage der Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI)⁴ geht der pharmazeutische Unternehmer von 3100 neu infizierten Patienten (Schätzungen der Inzidenz im Jahr 2016) sowie von geschätzten 10.500 diagnostizierten Patienten, jedoch zum Jahresende 2016 noch nicht mit einer antiretroviralen Therapie (ART) behandelten Patienten, aus.

Aus diesen Annahmen resultiert eine Zahl von 13.600 therapienaiven Patienten für Ende 2017. Ausgehend von zwei deutschen Kohortenstudien weisen laut pharmazeutischem Unternehmer 5,9 % der Patienten Primärresistenzen gegen nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) auf und kommen damit für eine Gabe von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid nicht infrage. Primärresistenzen gegen INIs sind sehr selten und werden daher nicht weiter betrachtet. Weiterhin soll die Therapie bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden, daher zieht der pharmazeutische Unternehmer ein Anteilswert von 0,45 % der Patienten heran, die ebenfalls nicht für eine Gabe von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in Betracht zu ziehen sind.

Unter der Annahme, dass 87,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen ca. 11.200 therapienaive Erwachsene GKV-Patienten für die Gabe von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid infrage.

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert-Koch-Institut (RKI)⁴ geht der pharmazeutische Unternehmer von 69.640 Patientinnen und Patienten mit einer antiretroviralen Therapie (ART) aus. Der pharmazeutische Unternehmer trifft die Annahme, dass 4,9 % der Patientinnen und Patienten Resistenzen gegen INIs aufweisen. (Raltegravir bei 1,4%, Elvitegravir bei 0,9% und Dolutegravir bei 2,6 %). Des Weiteren wird die Annahme getroffen, dass 3,66 % der Patientinnen und Patienten eine Resistenz gegenüber NRTI aufweisen. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min werden ausgeschlossen, da eine Therapie mit Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in diesem Fall nicht eingeleitet werden soll. Unter der Annahme, dass ca. 87,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 55.600 Patienten für die Gabe von Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid in Betracht.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Annahmen zu den Resistenzhäufigkeiten bestehen Unsicherheiten. Des Weiteren ist nicht klar, inwieweit die zugrunde liegenden Populationen zur Resistenzermittlung repräsentativ für die GKV-Zielpopulation sind. Demzufolge stellt die angegebene Patientenzahl eine Überschätzung dar.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

⁴ Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 23. November 2017/ Nr. 47/2017.

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Biktarvy® (Wirkstoffkombination: Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Oktober 2018):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit von Infektionen mit HIV-1 erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

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

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

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie⁵ werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2018).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bictegravir / Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Rilpivirin + Tenofovisoproxil + Emtricitabin				

⁵ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentierte Version 2017)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofoviralafenamid				
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin				
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dolutegravir + Tenofodisoproxil + Emtricitabin				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofoviralafenamid				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin				
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Nevirapin + Emtricitabin / Tenofovirdisoproxil				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Nevirapin	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid				
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bictegravir / Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	50 mg/ 200 mg/25 mg	50 mg/ 200 mg/ 25 mg	1 x 50 mg/ 200 mg/25 mg	365	365 x 50 mg/ 200 mg/25 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Rilpivirin + Tenofoviridisoproxil + Emtricitabin					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	200 mg/ 245 mg	200 mg/ 245 mg	1 x 200 mg/ 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofoviralfenamid					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Lamivudin	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	365	365 x 300 mg
Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil + Emtricitabin					
Dolutegravir	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg / 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Dolutegravir + Emtricitabin + Tenofovirafenamid					
Dolutegravir	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin					
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	50 mg/600 mg/300 mg	50 mg/ 600 mg/ 300 mg	1 x 50 mg/600 mg/300 mg	365	365 x 50 mg/ 600 mg/300 mg
Patientenpopulation b)					
Nevirapin + Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg / 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid					
Maraviroc	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bictegravir / Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	90 FTA	2.925,46 €	1,77 €	163,80 €	2.759,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Abacavir 300 mg	60 FTA	348,55 €	1,77 €	16,02 €	330,76 €
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamiduvir	90 FTA	3532,18 €	1,77 €	0,00 €	3.530,41 €
Dolutegravir	90 FTA	2.134,88 €	1,77 €	0,00 €	2.133,11 €
Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil	35 FTA	58,99 €	1,77 €	2,28 €	54,94 €
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	90 FTA	1.928,97 €	1,77 €	0,00 €	1.927,20 €
Lamivudin 300 mg ⁶	80 FTA	587,61	1,77 €	45,61 €	540,23 €
Rilpivirin	30 FTA	374,22 €	1,77 €	0,00 €	372,45 €
Patientenpopulation b)					
Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	90 FTA	1.928,97 €	1,77 €	0,00 €	1.927,20 €
Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil	35 FTA	58,99 €	1,77 €	2,28 €	54,94 €
Maraviroc	60 FTA	1.073,00 €	1,77 €	58,80 €	1.012,43 €
Nevirapin	120 TAB	269,01 €	1,77 €	14,48 €	252,76 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

⁶ Festbetrag

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

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

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 7. September 2017, eingegangen am 7. September 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. November 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. November 2017 statt.

Am 28. Juni 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Juni 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. September 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 5. November 2018 statt.

Mit Schreiben vom 6. November 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. November 2018 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Dezember 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	30. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	13.11.2018; 20.11.2018; 04.12.2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Dezember 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 20. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 11. Dezember 2018 (BAnz AT 18.01.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wie folgt ergänzt:

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

Beschluss vom: 20. Dezember 2018
In Kraft getreten am: 20. Dezember 2018
BAnz AT 28.01.2019 B6

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2018):

Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid gegenüber Abacavir/ Dolutegravir/ Lamivudin (ABC/DTG/3TC) bzw. Dolutegravir +Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid (DTG+FTC/TAF)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Studie 1489: BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC

Studie 1490: BIC/FTC/TAF vs. DTG+FTC/TAF

Datenschnitte zu Woche 96⁷

Mortalität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt mortalität					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	2 (0,6)	315	0 (0)	— ^c 0,297
1490	320	3 (0,9)	325	3 (0,9)	POR: 1,02 [0,20; 5,06]; 0,985
Gesamt					1,59 [0,42; 6,05] 0,496

Morbidität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	2 (0,6)	315	0 (0)	5,02 [0,24; 104,06] ^d ; 0,170
1490 ^e	320	k. A.	325	k. A.	k. A.
Gesamt					n. b.
virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml)^f					
Datenschnitt zu Woche 48					
1489	314	290 (92,4)	315	293 (93,0)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,751
1490	320	286 (89,4)	325	302 (92,9)	0,96 [0,92; 1,01]; 0,114
Gesamt					0,98 [0,95; 1,01]; 0,166
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	276 (87,9)	315	283 (89,8)	0,98 [0,93; 1,03]; 0,439
1490	320	269 (84,1)	325	281 (86,5)	0,97 [0,91; 1,04]; 0,391
Gesamt					0,98 [0,93; 1,02]; 0,248
virologisches Versagen (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml)^f					

⁷ Für einige Endpunkte lagen zu Woche 96 keine Daten vor. Hier wird das Ergebnis zum Datenschnitt nach 48 Wochen verwendet.

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	2 (0,6)	315	7 (2,2)	0,29 [0,06; 1,37]; k. A.
1490	320	14 (4,4)	325	9 (2,8)	1,58 [0,69; 3,60]; k. A.
Gesamt					1,01 [0,51; 2,00]; 0,972

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichs- therapie ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^g	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48/96 MW (SD)	N ^g	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48/96 MW (SD)	
Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/μl^h							
Datenschnitt zu Woche 96							
1489	314	453 (220,8)	280 (209,8)	315	476 (231,4)	283 (245,7)	-3 [-38,7;32,7]; 0,869
1490	320	457 (255,3)	218 (204,1)	325	454 (231,5)	261 (212,3)	-43 [-75,18;- 10,82]; 0,009
Gesamt					-25,07 [-48,97; -1,17]; 0,040 ⁱ Hedges' g: -0,11 [-0,22; 0,00]; 0,049 ^j		

HIV-SI (Symptom Bother Score)^k							
Datenschnitt zu Woche 48							
HIV-SI-Gesamtscore							
1489	311	15 (13,7)	-3 (13,2)	313	14 (12,5)	0 (10,5)	-3 [-4,93; -1,07]; 0,002 Hedges' g: -0,24 [-0,40; -0,09]; 0,002
1490	302	14 (12,7)	-3 (10,7)	315	14 (13,7)	-3 (12,1)	0,0 [-1,89; 1,89]; 1,00
Gesamt					Heterogenität: p = 0,030; I ² = 78,9%		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichs- therapie ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
SF-36v2^l							
Datenschnitt zu Woche 48							
PCS							
1489	286	55,5 (6,80)	-0,1 (6,60)	287	54,9 (7,24)	0,2 (5,78)	-0,30 [-1,32; 0,72]; 0,563 ^m
1490	262	53,9 (7,37)	1,1 (6,44)	282	54,6 (8,30)	0,6 (6,35)	0,50 [-0,58; 1,58]; 0,362 ^m
Gesamt							0,08 [-0,66; 0,82]; 0,838
MCS							
1489	287	45,5 (13,04)	3,5 (11,12)	287	46,7 (11,75)	2,0 (10,80)	1,50 [-0,29; 3,29]; 0,101 ^m
1490	262	47,6 (11,50)	2,4 (10,11)	281	46,4 (11,77)	3,7 (10,41)	-1,30 [-3,03; 0,43]; 0,140 ^m
Gesamt							Heterogenität: p = 0,027, I ² = 79,4 %

Nebenwirkungen

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)		
UEs (ergänzend dargestellt)						
Datenschnitt zu Woche 96						
1489	314	292 (93,0)	315	302 (95,9)	–	
1490	320	283 (88,4)	325	288 (88,6)	–	
SUEs						
Datenschnitt zu Woche 96						
1489	314	36 (11,5)	315	39 (12,4)	0,93 [0,61; 1,42]; 0,794 ⁿ	
1490	320	55 (17,2)	325	33 (10,2)	1,69 [1,13; 2,53]; 0,009 ⁿ	
Gesamt						Heterogenität: p = 0,044; I ² = 75,4%
schwere UEs (Grad 3–4)						
Datenschnitt zu Woche 96						
1489	314	42 (13,4)	315	37 (11,7)	1,14 [0,75; 1,72]; 0,538	
1490	320	43 (13,4)	325	38 (11,7)	1,15 [0,76; 1,73]; 0,504	

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamt					1,14 [0,86; 1,53]; 0,364
Abbruch wegen UEs					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	0 (0)	315	5 (1,6)	0,09 [0,01; 1,64]; 0,104
1490	320	6 (1,9)	325	5 (1,5)	1,22 [0,38; 3,95]; 0,742
Gesamt					0,63 [0,24; 1,65]; 0,345
Spezifische unerwünschte Ereignisse^o					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	136 (43,3)	315	179 (56,8)	0,76 [0,65; 0,89]; < 0,001
1490	320	138 (43,1)	325	151 (46,5)	0,93 [0,78; 1,10]; 0,395
Gesamt					0,84 [0,75; 0,94]; 0,003
Übelkeit (PT)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	36 (11,5)	315	76 (24,1)	0,48 [0,33; 0,68]; < 0,001
1490	320	30 (9,4)	325	36 (11,1)	0,85 [0,53; 1,34]; 0,477
Gesamt					0,59 [0,45; 0,79]; p < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	79 (25,2)	315	88 (27,9)	0,90 [0,69; 1,17]; 0,431
1490	320	93 (29,1)	325	84 (25,8)	1,12 [0,87; 1,45]; 0,361
Gesamt					1,01 [0,84; 1,21]; 0,918
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	74 (23,6)	315	94 (29,8)	0,79 [0,61; 1,03]; 0,077
1490	320	83 (25,9)	325	86 (26,5)	0,98 [0,76; 1,27]; 0,880
Gesamt					0,88 [0,73; 1,06]; 0,174
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	21 (6,7)	315	19 (6)	k. A.
1490	320	41 (12,8)	325	24 (7,4)	1,74 [1,07; 2,80]; 0,024
Gesamt					1,46 [1,00; 2,12]; 0,048
psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	86 (27,4)	315	98 (31,1)	0,88 [0,69; 1,12]; 0,306
1490	320	59 (18,4)	325	70 (21,5)	0,86 [0,63; 1,17]; 0,326
Gesamt					0,87 [0,72; 1,05]; 0,156
Infektion der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
1489	314	33 (10,5)	315	51 (16,2)	0,65 [0,43; 0,98]; 0,038
1490	320	31 (9,7)	325	43 (13,2)	0,73 [0,47; 1,13]; 0,160
Gesamt					0,69 [0,51; 0,93]; 0,014
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) Schmerzen in einer Extremität (PT)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	11 (3,5)	315	6 (1,9)	1,84 [0,69; 4,91]; 0,224
1490	320	18 (5,6)	325	7 (2,2)	2,61 [1,11; 6,17]; 0,029
Gesamt					2,25 [1,18; 4,29]; 0,013
<p>a: Studie 1489: ABC/DTG/3TC; Studie 1490: DTG + FTC/TAF b: sofern nicht anders angegeben: KI und p-Wert (asymptotisch) bzw. Berechnung des IQWiG von Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt) c: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ d: Effekt, KI: Berechnung des IQWiG; asymptotische Schätzung e: Widersprüchliche Angaben in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen (Woche 96: 4 Ereignisse im BIC/FTC/TAF-Arm vs. 4 Ereignisse im Vergleichsarm) f: Auswertung gemäß FDA Snapshot Algorithmus g: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. h: für Änderung Studienende und MD: ANOVA mit LOCF-Ersetzung, adjustiert für HIV-1 RNA zu Baseline und Region i: Berechnung des IQWiG von Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt) j: Hedges`g Berechnung des IQWiG k: Ergebnisse beruhen auf 48-Wochen-Daten, negative Werte bedeuten eine Verbesserung l: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität m: MD und KI (asymptotisch), p-Wert basiert auf t-Test n: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode) o: Auswahl durch das IQWiG; Darstellung spezifischer UEs (z.B. mit statistisch signifikantem Unterschied, $\geq 5\%$ in SOC oder PT in einem Behandlungsarm und unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes)</p>					
<p>ANOVA: Varianzanalyse; 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; BIC: Bictegravir; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV-SI: HIV Symptom Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: mentaler Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PCS: körperlicher Summenscore; POR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Studie 1844: BIC/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie

Studie 1878: BIC/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie

Studie 1961: BIC/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie

Datenschnitt zu Woche 48

Mortalität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie ^a		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität					
1844	282	2 (0,7)	281	0 (0)	4,98 [0,24; 103,31]; 0,299
1878	290	1 (0,3)	287	1 (0,3)	0,99 [0,06; 15,75]; 0,994
1961	234	0 (0)	236	1 (0,4)	0,34 [0,01; 8,21]; 0,504
Gesamt					1,33 [0,30; 5,94]; 0,708 ^c

Morbidität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie ^a		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
1844	282	0 (0)	281	0 (0)	–
1878	290	0 (0)	287	0 (0)	–
1961	234	0 (0)	236	0 (0)	–
virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml)^d					
1844	282	264 (93,6)	281	267 (95,0)	0,99 [0,95; 1,03]; 0,473
1878	290	267 (92,1)	287	255 (88,9)	1,04 [0,98; 1,09]; 0,189
1961	234	224 (95,7)	236	225 (95,3)	1,00 [0,97; 1,04]; 0,839
Gesamt					1,01 [0,98; 1,04]; 0,532 ^c
virologisches Versagen (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml)^d					
1844	282	3 (1,1)	281	1 (0,4)	2,99 [0,31; 28,57]; 0,342
1878	290	5 (1,7)	287	5 (1,7)	0,99 [0,29; 3,38]; 0,987
1961	234	4 (1,7)	236	4 (1,7)	1,01 [0,26; 3,99]; 0,990
Gesamt					1,20 [0,52; 2,75]; 0,672

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie ^a			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichs- therapie ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
CD4-Zellzahl/μl							
1844	282	752 (302,2)	-25 (182,1)	281	694 (291,6)	6 (194,8)	-31,00 [-62,15; 0,15]; 0,051 ^g
1878	290	669 (303,4)	23 (153,5)	287	657 (285,0)	0 (155,6)	23 [-3; 48]; 0,078 ^g
1961	234	712 (268,1)	31 (157,1)	236	738 (268,4)	19 (173,2)	11 [-19; 41]; 0,45 ^g
Gesamt	Heterogenität: p = 0,027; I ² = 72,2 %						
HIV-SI (Symptom Bother Score)^h							
1844	280	13 (12,8)	-1 (10,5)	281	11 (11,6)	1 (9,5)	-2,00 [-3,71; -0,29] 0,022 ⁱ
Hedges' g: -0,19 [-0,36; -0,03]; 0,022 ⁱ							
1878	287	13 (13,8)	0 (12,3)	280	12 (12,2)	-1 (9,5)	1,00 [-0,88; 2,88] 0,297
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt	Heterogenität: p = 0,021; I ² = 81,3%						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie ^a			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichs- therapie ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
SF-36v2^j							
PCS							
1844	262	53,4 (8,19)	-0,2 (6,82)	260	54,0 (7,73)	0,4 (5,68)	-0,60 [-1,68; 0,48]; 0,275 ^k
1878	266	53,7 (8,43)	-0,8 (6,19)	254	53,9 (8,24)	0,2 (5,50)	-1,00 [-2,01; 0,01]; 0,051 ^k
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt	Hedges' g: -0,13 [-0,25; -0,01]						-0,81 [-1,55; -0,08]; 0,030
MCS							
1844	262	49,9 (9,81)	0,6 (9,49)	260	51,0 (9,72)	-0,6 (8,25)	1,20 [-0,33; 2,73]; 0,123 ^k

Endpunkt- kategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie ^a			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichs- therapie ^a MD [95 %-KI]; p-Wert ^f
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
1878	267	49,7 (10,66)	0,8 (7,93)	257	50,6 (10,06)	0,8 (8,13)	0,00 [-1,38; 1,38]; > 0,999 ^k
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,54 [-0,48; 1,56]; 0,302

Nebenwirkungen

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie ^a		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
UEs (ergänzend dargestellt)					
1844	282	225 (79,8)	281	225 (80,1)	–
1878	290	233 (80,3)	287	226 (78,7)	–
1961	234	154 (65,8)	236	159 (67,4)	–
SUEs					
1844	282	15 (5,3)	281	22 (7,8)	0,68 [0,36; 1,28]; 0,233
1878	290	17 (5,9)	287	20 (7,0)	0,84 [0,45; 1,57]; 0,588
1961	234	7 (3,0)	236	8 (3,4)	0,88 [0,33; 2,39]; 0,806
Gesamt					0,78 [0,52; 1,17]; 0,223 ^c
schwere UEs (Grad 3–4)^l					
1844	282	16 (5,7)	281	10 (3,6)	1,59 [0,74; 3,45]; 0,237
1878	290	13 (4,5)	287	18 (6,3)	0,71 [0,36; 1,43]; 0,343
1961	234	11 (4,7)	236	14 (5,9)	0,79 [0,37; 1,71]; 0,553
Gesamt					0,95 [0,62; 1,45]; 0,812 ^c
Abbruch wegen UEs					
1844	282	6 (2,1)	281	2 (0,7)	2,99 [0,61; 14,68]; 0,178
1878	290	2 (0,7)	287	1 (0,3)	1,98 [0,18; 21,71]; 0,576
1961	234	0 (0)	236	0 (0)	–
Gesamt					2,65 [0,71; 9,93]; 0,148 ^c
Spezifische unerwünschte Ereignisse^m					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
1844	282	76 (27,0)	281	68 (24,2)	1,11 [0,84; 1,48]; 0,455
1878	290	87 (30,0)	287	62 (21,6)	1,39 [1,05; 1,84]; 0,022
1961	234	41 (17,5)	236	30 (12,7)	1,38 [0,89; 2,13]; 0,148
Gesamt					1,27 [1,06; 1,52]; 0,010 ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
1844	282	44 (15,6)	281	42 (14,9)	1,04 [0,71; 1,54]; 0,829
1878	290	40 (13,8)	287	18 (6,3)	2,20 [1,29; 3,74]; 0,004

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie ^a		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
1961	234	19 (8,1)	236	19 (8,1)	1,01 [0,55; 1,86]; 0,978
Gesamt					1,30 [0,99; 1,71]; 0,062 ^c
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
1844	282	44 (15,6)	281	51 (18,1)	0,86 [0,60; 1,24]; 0,533 ⁿ
1878	290	69 (23,8)	287	27 (9,4)	2,53 [1,67; 3,83]; < 0,001 ^m
1961	234	24 (10,3)	236	33 (14,0)	0,73 [0,45; 1,20]; 0,247 ⁿ
Gesamt					Heterogenität: p = < 0,001, I ² = 89,7 % ^c
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
1844	282	134 (47,5)	281	128 (45,6)	k.A.
1878	290	134 (46,2)	287	150 (52,3)	k.A.
1961	234	107 (45,7)	236	96 (40,7)	k.A.
Gesamt					k.A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) Harnwegsinfektion (PT)					
1844	282	4 (1,4)	281	5 (1,8)	0,80 [0,22; 2,94]; 0,733
1878	290	8 (2,8)	287	2 (0,7)	3,96 [0,85; 18,48]; 0,080
1961	234	16 (6,8)	236	4 (1,7)	4,03 [1,37; 11,89]; 0,011
Gesamt					2,55 [1,28; 5,08]; 0,008 ^c
psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
1844	282	26 (9,2)	281	45 (16,0)	0,58 [0,37; 0,91]; 0,016 ⁿ
1878	290	39 (13,4)	287	22 (7,7)	1,75 [1,07; 2,88]; 0,024 ⁿ
1961	234	8 (3,4)	236	1 (0,4)	8,07 [1,02; 64,00]; 0,019 ⁿ
Gesamt					Heterogenität: p = < 0,001, I ² = 86,3 % ^c
<p>a: jeweils Fortführung der bestehenden Therapie</p> <p>b: KI und p-Wert aus asymptotischer Schätzung</p> <p>c: Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit festem Effekt</p> <p>d: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus</p> <p>e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>f: sofern nicht anders angegeben: Berechnung des IQWiG von MD und KI (asymptotisch) bzw. von Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt)</p> <p>g: MD, KI und p-Wert aus ANOVA mit LOCF-Ersetzung</p> <p>h: Endpunkt nur bis Woche 48 erhoben. Negative Werte bedeuten eine Verbesserung.</p> <p>i: Berechnung des IQWiG</p> <p>j: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>k: MD, KI (asymptotisch), p-Wert (t-Test)</p> <p>l: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“</p> <p>m: Auswahl durch das IQWiG; Darstellung spezifischer UEs (z.B. mit statistisch signifikantem Unterschied, $\geq 5\%$ in SOC oder PT in einem Behandlungsarm und unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes)</p> <p>n: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)</p>					
AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; ANOVA: Kovarianzanalyse; BIC: Bictegravir; CDC:					

Centers for Disease Control and Prevention; CD4: Cluster of Differentiation 4; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV-SI: HIV Symptom Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ;LOCF: Last Observation carried forward; MCS: mentaler Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form-36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

ca. 11.200 Patienten

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

ca. 55.600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Biktarvy® (Wirkstoffkombination: Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Oktober 2018):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1 Infektionen, erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bictegravir / Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	11.192,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	14.317,77 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Dolutegravir + Emtricitabin / Tenofovirafenamid	16.466,81 €
Dolutegravir + Emtricitabin / Tenofovisoproxil	9223,89 €
Rilpivirin + Abacavir+Lamivudin	11020,52 €
Rilpivirin + Emtricitabin / Tenofovirafenamid	12.347,34 €
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovidisoproxil	5104,42 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018)

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bictegravir / Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	11.192,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ⁸	2.110,57 € - 20.133,77 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

⁸ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenspanne von einer kostengünstigen (Nevirapin + Emtricitabin / Tenofovidisoproxil) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Emtricitabin / Tenofovirafenamid) angegeben.

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Dezember 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 28. Januar 2019
BAnz AT 28.01.2019 B6
Seite 1 von 12

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuer Wirkstoffkombination
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid**

Vom 20. Dezember 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Dezember 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 11. Dezember 2018 (BAnz AT 18.01.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wie folgt ergänzt:

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2018):

Biktarvy wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

oder

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (ABC/DTG/3TC) bzw. Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (DTG + FTC/TAF)

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Therapiefahrene erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Studie 1489: BIC/FTC/TAF vs. ABC/DTG/3TC

Studie 1490: BIC/FTC/TAF vs. DTG+FTC/TAF

Datenschnitte zu Woche 96¹

¹ Für einige Endpunkte lagen zu Woche 96 keine Daten vor. Hier wird das Ergebnis zum Datenschnitt nach 48 Wochen verwendet.

**Mortalität**

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Gesamt mortalität					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	2 (0,6)	315	0 (0)	– ^c 0,297
1490	320	3 (0,9)	325	3 (0,9)	POR: 1,02 [0,20; 5,06]; 0,985
Gesamt					1,59 [0,42; 6,05] 0,496

Morbidität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	2 (0,6)	315	0 (0)	5,02 [0,24; 104,06] ^d ; 0,170
1490 ^e	320	k. A.	325	k. A.	k. A.
Gesamt					n. b.

virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml)^f

Datenschnitt zu Woche 48					
1489	314	290 (92,4)	315	293 (93,0)	0,99 [0,95; 1,04]; 0,751
1490	320	286 (89,4)	325	302 (92,9)	0,96 [0,92; 1,01]; 0,114
Gesamt					0,98 [0,95; 1,01]; 0,166

Datenschnitt zu Woche 96

1489	314	276 (87,9)	315	283 (89,8)	0,98 [0,93; 1,03]; 0,439
1490	320	269 (84,1)	325	281 (86,5)	0,97 [0,91; 1,04]; 0,391
Gesamt					0,98 [0,93; 1,02]; 0,248

virologisches Versagen (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml)^f

Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	2 (0,6)	315	7 (2,2)	0,29 [0,06; 1,37]; k. A.
1490	320	14 (4,4)	325	9 (2,8)	1,58 [0,69; 3,60]; k. A.
Gesamt					1,01 [0,51; 2,00]; 0,972



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N ^g	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48/96 MW (SD)	N ^g	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48/96 MW (SD)	
Surrogatendpunkt CD4-Zellzahl/μl^h							
Datenschnitt zu Woche 96							
1489	314	453 (220,8)	280 (209,8)	315	476 (231,4)	283 (245,7)	-3 [-38,7; 32,7]; 0,869
1490	320	457 (255,3)	218 (204,1)	325	454 (231,5)	261 (212,3)	-43 [-75,18; -10,82]; 0,009
Gesamt							-25,07 [-48,97; -1,17]; 0,040 ⁱ
							Hedges' g: -0,11 [-0,22; 0,00]; 0,049 ^j
HIV-SI (Symptom Bother Score)^k							
Datenschnitt zu Woche 48							
HIV-SI-Gesamtscore							
1489	311	15 (13,7)	-3 (13,2)	313	14 (12,5)	0 (10,5)	-3 [-4,93; -1,07]; 0,002 Hedges' g: -0,24 [-0,40; -0,09]; 0,002
1490	302	14 (12,7)	-3 (10,7)	315	14 (13,7)	-3 (12,1)	0,0 [-1,89; 1,89]; 1,00
Gesamt							Heterogenität: p = 0,030; I ² = 78,9 %
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^f	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
SF-36v2^l							
Datenschnitt zu Woche 48							
PCS							
1489	286	55,5 (6,80)	-0,1 (6,60)	287	54,9 (7,24)	0,2 (5,78)	-0,30 [-1,32; 0,72]; 0,563 ^m
1490	262	53,9 (7,37)	1,1 (6,44)	282	54,6 (8,30)	0,6 (6,35)	0,50 [-0,58; 1,58]; 0,362 ^m
Gesamt							0,08 [-0,66; 0,82]; 0,838
MCS							
1489	287	45,5 (13,04)	3,5 (11,12)	287	46,7 (11,75)	2,0 (10,80)	1,50 [-0,29; 3,29]; 0,101 ^m
1490	262	47,6 (11,50)	2,4 (10,11)	281	46,4 (11,77)	3,7 (10,41)	-1,30 [-3,03; 0,43]; 0,140 ^m
Gesamt							Heterogenität: p = 0,027; I ² = 79,4 %



Nebenwirkungen

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
UEs (ergänzend dargestellt)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	292 (93,0)	315	302 (95,9)	-
1490	320	283 (88,4)	325	288 (88,6)	-
SUEs					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	36 (11,5)	315	39 (12,4)	0,93 [0,61; 1,42]; 0,794 ⁿ
1490	320	55 (17,2)	325	33 (10,2)	1,69 [1,13; 2,53]; 0,009 ⁿ
Gesamt				Heterogenität: $p = 0,044$; $I^2 = 75,4$ %	
schwere UEs (Grad 3 – 4)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	42 (13,4)	315	37 (11,7)	1,14 [0,75; 1,72]; 0,538
1490	320	43 (13,4)	325	38 (11,7)	1,15 [0,76; 1,73]; 0,504
Gesamt				1,14 [0,86; 1,53]; 0,364	
Abbruch wegen UEs					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	0 (0)	315	5 (1,6)	0,09 [0,01; 1,64]; 0,104
1490	320	6 (1,9)	325	5 (1,5)	1,22 [0,38; 3,95]; 0,742
Gesamt				0,63 [0,24; 1,65]; 0,345	
Spezifische unerwünschte Ereignisse ^o					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	136 (43,3)	315	179 (56,8)	0,76 [0,65; 0,89]; < 0,001
1490	320	138 (43,1)	325	151 (46,5)	0,93 [0,78; 1,10]; 0,395
Gesamt				0,84 [0,75; 0,94]; 0,003	
Übelkeit (PT)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	36 (11,5)	315	76 (24,1)	0,48 [0,33; 0,68]; < 0,001



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
1490	320	30 (9,4)	325	36 (11,1)	0,85 [0,53; 1,34]; 0,477
Gesamt					0,59 [0,45; 0,79]; p < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	79 (25,2)	315	88 (27,9)	0,90 [0,69; 1,17]; 0,431
1490	320	93 (29,1)	325	84 (25,8)	1,12 [0,87; 1,45]; 0,361
Gesamt					1,01 [0,84; 1,21]; 0,918
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	74 (23,6)	315	94 (29,8)	0,79 [0,61; 1,03]; 0,077
1490	320	83 (25,9)	325	86 (26,5)	0,98 [0,76; 1,27]; 0,880
Gesamt					0,88 [0,73; 1,06]; 0,174
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	21 (6,7)	315	19 (6)	k. A.
1490	320	41 (12,8)	325	24 (7,4)	1,74 [1,07; 2,80]; 0,024
Gesamt					1,46 [1,00; 2,12]; 0,048
psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	86 (27,4)	315	98 (31,1)	0,88 [0,69; 1,12]; 0,306
1490	320	59 (18,4)	325	70 (21,5)	0,86 [0,63; 1,17]; 0,326
Gesamt					0,87 [0,72; 1,05]; 0,156
Infektion der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	33 (10,5)	315	51 (16,2)	0,65 [0,43; 0,98]; 0,038
1490	320	31 (9,7)	325	43 (13,2)	0,73 [0,47; 1,13]; 0,160
Gesamt					0,69 [0,51; 0,93]; 0,014



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC) Schmerzen in einer Extremität (PT)					
Datenschnitt zu Woche 96					
1489	314	11 (3,5)	315	6 (1,9)	1,84 [0,69; 4,91]; 0,224
1490	320	18 (5,6)	325	7 (2,2)	2,61 [1,11; 6,17]; 0,029
Gesamt					2,25 [1,18; 4,29]; 0,013

- a: Studie 1489: ABC/DTG/3TC; Studie 1490: DTG + FTC/TAF
b: sofern nicht anders angegeben: KI und p-Wert (asymptotisch) bzw. Berechnung des IQWiG von Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt)
c: keine Darstellung von Effektschätzung und KI, da nicht informativ
d: Effekt, KI: Berechnung des IQWiG; asymptotische Schätzung
e: widersprüchliche Angaben in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Unterlagen (Woche 96: 4 Ereignisse im BIC/FTC/TAF-Arm vs. 4 Ereignisse im Vergleichsarm)
f: Auswertung gemäß FDA Snapshot Algorithmus
g: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren
h: für Änderung Studienende und MD: ANOVA mit LOCF-Ersetzung, adjustiert für HIV-1 RNA zu Baseline und Region
i: Berechnung des IQWiG von Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt)
j: Hedges' g Berechnung des IQWiG
k: Ergebnisse beruhen auf 48-Wochen-Daten, negative Werte bedeuten eine Verbesserung
l: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität
m: MD und KI (asymptotisch), p-Wert basiert auf t-Test
n: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)
o: Auswahl durch das IQWiG; Darstellung spezifischer UEs (z. B. mit statistisch signifikantem Unterschied, > 5 % in SOC oder PT in einem Behandlungsarm und unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes)

ANOVA: Varianzanalyse; 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; BIC: Bictegravir; CD4: Cluster of Differentiation 4; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; DTG: Dolutegravir; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV-SI: HIV Symptom Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: mentaler Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; PCS: körperlicher Summenscore; POR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofovirafenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Studie 1844: BIC/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie

Studie 1878: BIC/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie

Studie 1961: BIC/FTC/TAF vs. Fortführung der bisherigen Therapie

Datenschnitt zu Woche 48

Mortalität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Gesamtmortalität					
1844	282	2 (0,7)	281	0 (0)	4,98 [0,24; 103,31]; 0,299
1878	290	1 (0,3)	287	1 (0,3)	0,99 [0,06; 15,75]; 0,994



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KJ]; p-Wert ^b
1961	234	0 (0)	236	1 (0,4)	0,34 [0,01; 8,21]; 0,504
Gesamt					1,33 [0,30; 5,94]; 0,708 ^c

Morbidität

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KJ]; p-Wert ^b

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)

1844	282	0 (0)	281	0 (0)	–
1878	290	0 (0)	287	0 (0)	–
1961	234	0 (0)	236	0 (0)	–

virologisches Ansprechen (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml)^d

1844	282	264 (93,6)	281	267 (95,0)	0,99 [0,95; 1,03]; 0,473
1878	290	267 (92,1)	287	255 (88,9)	1,04 [0,98; 1,09]; 0,189
1961	234	224 (95,7)	236	225 (95,3)	1,00 [0,97; 1,04]; 0,839
Gesamt					1,01 [0,98; 1,04]; 0,532 ^c

virologisches Versagen (HIV-1 RNA ≥ 50 Kopien/ml)^d

1844	282	3 (1,1)	281	1 (0,4)	2,99 [0,31; 28,57]; 0,342
1878	290	5 (1,7)	287	5 (1,7)	0,99 [0,29; 3,38]; 0,987
1961	234	4 (1,7)	236	4 (1,7)	1,01 [0,26; 3,99]; 0,990
Gesamt					1,20 [0,52; 2,75]; 0,672

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	MD [95 %-KJ]; p-Wert ^f

CD4-Zellzahl/μl

1844	282	752 (302,2)	-25 (182,1)	281	694 (291,6)	6 (194,8)	-31,00 [-62,15; 0,15]; 0,051 ^g
1878	290	669 (303,4)	23 (153,5)	287	657 (285,0)	0 (155,6)	23 [-3; 48]; 0,078 ^g
1961	234	712 (268,1)	31 (157,1)	236	738 (268,4)	19 (173,2)	11 [-19; 41]; 0,45 ^g
Gesamt							Heterogenität: p = 0,027; I ² = 72,2 %



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a MD [95 %-KJ]; p-Wert
	N ^o	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^o	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
HIV-SI (Symptom Bother Score)^h							
1844	280	13 (12,8)	-1 (10,5)	281	11 (11,6)	1 (9,5)	-2,00 [-3,71; -0,29]; 0,022 ⁱ
							Hedges' g: -0,19 [-0,36; -0,03]; 0,022 ⁱ
1878	287	13 (13,8)	0 (12,3)	280	12 (12,2)	-1 (9,5)	1,00 [-0,88; 2,88]; 0,297
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							Heterogenität: p = 0,021; I ² = 81,3 %
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF			Vergleichstherapie ^a			BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a MD [95 %-KJ]; p-Wert
	N ^o	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	N ^o	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Woche 48 MW (SD)	
SF-36v2^l							
PCS							
1844	262	53,4 (8,19)	-0,2 (6,82)	260	54,0 (7,73)	0,4 (5,68)	-0,60 [-1,68; 0,48]; 0,275 ^k
1878	266	53,7 (8,43)	-0,8 (6,19)	254	53,9 (8,24)	0,2 (5,50)	-1,00 [-2,01; 0,01]; 0,051 ^k
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							-0,81 [-1,55; -0,08]; 0,030 Hedges' g: -0,13 [-0,25; -0,01]
MCS							
1844	262	49,9 (9,81)	0,6 (9,49)	260	51,0 (9,72)	-0,6 (8,25)	1,20 [-0,33; 2,73]; 0,123 ^k
1878	267	49,7 (10,66)	0,8 (7,93)	257	50,6 (10,06)	0,8 (8,13)	0,00 [-1,38; 1,38]; > 0,999 ^k
1961	Endpunkt nicht erhoben						
Gesamt							0,54 [-0,48; 1,56]; 0,302
Nebenwirkungen							
Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie ^a		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a RR [95 %-KJ]; p-Wert ^b		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)			
UEs (ergänzend dargestellt)							
1844	282	225 (79,8)	281	225 (80,1)	-		
1878	290	233 (80,3)	287	226 (78,7)	-		
1961	234	154 (65,8)	236	159 (67,4)	-		



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie ^a		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
SUEs					
1844	282	15 (5,3)	281	22 (7,8)	0,68 [0,36; 1,28]; 0,233
1878	290	17 (5,9)	287	20 (7,0)	0,84 [0,45; 1,57]; 0,588
1961	234	7 (3,0)	236	8 (3,4)	0,88 [0,33; 2,39]; 0,806
Gesamt					0,78 [0,52; 1,17]; 0,223 ^c
schwere UEs (Grad 3 – 4)^l					
1844	282	16 (5,7)	281	10 (3,6)	1,59 [0,74; 3,45]; 0,237
1878	290	13 (4,5)	287	18 (6,3)	0,71 [0,36; 1,43]; 0,343
1961	234	11 (4,7)	236	14 (5,9)	0,79 [0,37; 1,71]; 0,553
Gesamt					0,95 [0,62; 1,45]; 0,812 ^c
Abbruch wegen UEs					
1844	282	6 (2,1)	281	2 (0,7)	2,99 [0,61; 14,68]; 0,178
1878	290	2 (0,7)	287	1 (0,3)	1,98 [0,18; 21,71]; 0,576
1961	234	0 (0)	236	0 (0)	–
Gesamt					2,65 [0,71; 9,93]; 0,148 ^c
Spezifische unerwünschte Ereignisse^m					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)					
1844	282	76 (27,0)	281	68 (24,2)	1,11 [0,84; 1,48]; 0,455
1878	290	87 (30,0)	287	62 (21,6)	1,39 [1,05; 1,84]; 0,022
1961	234	41 (17,5)	236	30 (12,7)	1,38 [0,89; 2,13]; 0,148
Gesamt					1,27 [1,06; 1,52]; 0,010 ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)					
1844	282	44 (15,6)	281	42 (14,9)	1,04 [0,71; 1,54]; 0,829
1878	290	40 (13,8)	287	18 (6,3)	2,20 [1,29; 3,74]; 0,004
1961	234	19 (8,1)	236	19 (8,1)	1,01 [0,55; 1,86]; 0,978
Gesamt					1,30 [0,99; 1,71]; 0,062 ^c



Endpunktkategorie Endpunkt Studie	BIC/FTC/TAF		Vergleichstherapie ^a		BIC/FTC/TAF vs. Vergleichstherapie ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)					
1844	282	44 (15,6)	281	51 (18,1)	0,86 [0,60; 1,24]; 0,533 ⁿ
1878	290	69 (23,8)	287	27 (9,4)	2,53 [1,67; 3,83]; < 0,001 ^m
1961	234	24 (10,3)	236	33 (14,0)	0,73 [0,45; 1,20]; 0,247 ⁿ
Gesamt			Heterogenität: p = < 0,001; I ² = 89,7 % ^c		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)					
1844	282	134 (47,5)	281	128 (45,6)	k. A.
1878	290	134 (46,2)	287	150 (52,3)	k. A.
1961	234	107 (45,7)	236	96 (40,7)	k. A.
Gesamt			k. A.		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) Harnwegsinfektion (PT)					
1844	282	4 (1,4)	281	5 (1,8)	0,80 [0,22; 2,94]; 0,733
1878	290	8 (2,8)	287	2 (0,7)	3,96 [0,85; 18,48]; 0,080
1961	234	16 (6,8)	236	4 (1,7)	4,03 [1,37; 11,89]; 0,011
Gesamt			2,55 [1,28; 5,08]; 0,008 ^c		
psychiatrische Erkrankungen (SOC)					
1844	282	26 (9,2)	281	45 (16,0)	0,58 [0,37; 0,91]; 0,016 ⁿ
1878	290	39 (13,4)	287	22 (7,7)	1,75 [1,07; 2,88]; 0,024 ⁿ
1961	234	8 (3,4)	236	1 (0,4)	8,07 [1,02; 64,00]; 0,019 ⁿ
Gesamt			Heterogenität: p = < 0,001; I ² = 86,3 % ^c		

- a: jeweils Fortführung der bestehenden Therapie
b: KI und p-Wert aus asymptotischer Schätzung
c: Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse mit festem Effekt
d: Auswertung gemäß FDA-Snapshot-Algorithmus
e: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren
f: sofern nicht anders angegeben: Berechnung des IQWiG von MD und KI (asymptotisch) bzw. von Gesamteffekt (Metaanalyse mit festem Effekt)
g: MD, KI und p-Wert aus ANOVA mit LOCF-Ersetzung
h: Endpunkt nur bis Woche 48 erhoben. Negative Werte bedeuten eine Verbesserung.
i: Berechnung des IQWiG
j: höhere Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität
k: MD, KI (asymptotisch), p-Wert (t-Test)
l: Einteilung basiert auf der „Gilead Sciences Grading Scale for Severity of Adverse Events and Laboratory Abnormalities“
m: Auswahl durch das IQWiG; Darstellung spezifischer UEs (z. B. mit statistisch signifikantem Unterschied, ≥ 5 % in SOC oder PT in einem Behandlungsarm und unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes)
n: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode)



AIDS: Acquired immune Deficiency Syndrome; ANOVA: Kovarianzanalyse; BIC: Bictegravir; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CD4: Cluster of Differentiation 4; FDA: Food and Drug Administration; FTC: Emtricitabin; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; HIV-SI: HIV Symptom Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MCS: mentaler Summenscore; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: körperlicher Summenscore; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RNA: Ribonukleinsäure; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SF-36v2: Short Form-36 – Version 2 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TAF: Tenofoviralfenamid; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist
ca. 11 200 Patienten
- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist
ca. 55 600 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Biktarvy® (Wirkstoffkombination: Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. Oktober 2018):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/biktarvy-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1-Infektionen erfahrene Fachärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	11 192,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	14 317,77 €
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	16 466,81 €
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofodisoproxil	9 223,89 €
Rilpivirin + Abacavir + Lamivudin	11 020,52 €
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	12 347,34 €
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	5 104,42 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2018)

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1-Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	11 192,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie ²	2 110,57 € – 20 133,77 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft die Kostenpanne von einer kostengünstigen (Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) zu einer kostenintensiven Therapie (Maraviroc + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) angegeben.



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Dezember 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Dezember 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Juni 2018 ein Dossier zur Wirkstoffkombination Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. November 2018 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2018
- **Beschlussfassung:** Ende Dezember 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-07-01-D-364)

- [Modul 1 \(666,3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2488/2018-06-27_Modul1_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2488/2018-06-27_Modul1_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
- [Modul 2 \(861,5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2489/2018-06-27_Modul2_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2489/2018-06-27_Modul2_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
- [Modul 3 \(1,8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2490/2018-06-27_Modul3A_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2490/2018-06-27_Modul3A_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
- [Modul 4 \(9,9 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2491/2018-06-27_Modul4A_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2491/2018-06-27_Modul4A_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(3,3 MB, PDF\)](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/375/)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/375/>

01.10.2018

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapienaive Patienten

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen ist: Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)

Therapieerfahrene Patienten

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen ist: eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Stand der Information: November 2017

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1,7 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2492/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid-D-364.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2018
- Mündliche Anhörung: 05.11.2018

Bitte melden Sie sich bis zum 29.10.2018 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/375/>

01.10.2018

(155,5 kB, Word)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Bictegravir%2FEmtricitabin%2FTenofoviralfenamid%20-%202018-07-01-364>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid - 2018-07-01-D-364*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.11.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.10.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Dezember 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 05.11.2018 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Gilead Sciences GmbH	22.10.2018
ViiV Healthcare GmbH	18.10.2018
MSD SHARP & DOHME GMBH	19.10.2018
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	19.10.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.10.2018
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	22.10.2018
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Geschäftsstelle (DAIG)	22.10.2018

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Gilead Sciences GmbH						
Frerichs, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Heinzkill, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dransfeld, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
ViiV Healthcare GmbH						
Bode, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dymek, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Steck, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gröbner, Fr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Anton, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)						
Christensen, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Geschäftsstelle (DAIG)						
Behrens, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme: Gilead Sciences GmbH

Datum	22. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy®)
Stellungnahme von	Gilead Sciences GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Biktarvy® ist eine Fixkombination aus dem neuen Integrase-Inhibitor (INI) Bictegravir (BIC) und den nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) Emtricitabin (FTC) und Tenofoviralfenamid (TAF). Der neue INI BIC weist im Vergleich zu anderen INI eine optimierte biochemische Struktur auf, durch die sich nicht nur eine günstige Pharmakokinetik mit langen Halbwertzeiten, sondern vor allem auch ein verbessertes Resistenzprofil mit hoher Resistenzbarriere und eine potentiell verbesserte virologische Wirksamkeit ergeben. Neben BIC enthält BIC/FTC/TAF den bevorzugt empfohlenen NRTI-Backbone FTC/TAF: TAF ist eine klinisch hochrelevante und wichtige Neuentwicklung auf Basis des früheren NRTI-Standards Tenofoviridisoproxil (TDF) mit einem renal und ossär deutlich verbesserten Sicherheitsprofil.</p> <p>Das einfach einzunehmende Eintablettenregime BIC/FTC/TAF ist damit eine relevante neue Therapieoption für mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infizierte Erwachsene, die alle wesentlichen Anforderungen an eine antiretrovirale Langzeittherapie vollumfänglich erfüllt und den derzeit noch bestehenden therapeutischen Bedarf deckt.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lagen zu den beiden Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten GS-US-380-1489 und GS-US-380-1490 (nachfolgend als GS1489 und GS1490 bezeichnet) 48-Wochen-Daten vor, die mit dem Dossier vollumfänglich berichtet</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid wurden die beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien 1489</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden. Die seit kurzem vorliegenden Daten zu Woche 96 werden nun mit der vorliegenden Stellungnahme eingereicht (siehe Anhang A); die finalen klinischen Studienberichte liegen zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht vor, weshalb die Einreichung ausschließlich in Form der dem Studienbericht anhängenden Tabellen und relevanter Listen sowie post-hoc durchgeführter Zusatzanalysen erfolgt.</p> <p>Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse zum Datenschnitt zu Woche 96 die Ergebnisse des früheren Datenschnitts zu Woche 48.</p> <p>Die zu Woche 48 bestehenden Verträglichkeits-Vorteile von BIC/FTC/TAF im Hinblick auf die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) sowie Angst (Preferred Term, PT) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse, SOC) einschließlich Übelkeit (PT) bleiben bestehen. Zu Woche 96 neu hinzukommend zeigt sich nun auch ein Vorteil für BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Schlafstörungen (PT) – dieser deckt sich mit dem hinlänglich beschriebenen Profil der zVT Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (ABC/DTG/3TC) und ist medizinisch plausibel. Dem gegenüber zeigen sich zwar zu Woche 96 statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von BIC/FTC/TAF hinsichtlich der Endpunkte Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) einschließlich dem Surrogat-Endpunkt Proteinurie (PT) sowie Schmerz in einer Extremität (PT) und Osteopenie (PT), allerdings sind diese nicht schwerwiegend und die Unterschiede nur</p>	<p>und 1490 vorgelegt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Mortalität wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen. Für den Endpunkt CD4-Zellzahl zeigt sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. Eine klinische Relevanz für diese beiden Unterschiede kann nicht abgeleitet werden. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt SUE in Studie 1489 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Studie 1490 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich auf Ebene einzelner als relevant erachteter Ereignisse für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), maßgeblich bedingt durch den Endpunkt Übelkeit (PT), sowie den Endpunkt „Infektionen der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (SOC), wurde in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid festgestellt. Für die</p>

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geringfügig, sodass diese Ergebnisse keine Auswirkung auf das Gesamtfazit haben.</p> <p>Des Weiteren ergeben sich erwartungsgemäß einige statistisch signifikante Unterschiede in Subgruppenanalysen, diese jedoch zumeist bei den Subgruppenvariablen, die als nicht fazitrelevant betrachtet werden, und/oder für Endpunkte, die nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.</p> <p>Insgesamt bestätigen die aktuellen Ergebnisse zu Woche 96 die Ergebnisse zu Woche 48 und es wird weiterhin für das zu bewertende Arzneimittel (zbAM) in der Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen abgeleitet.</p>	<p>Endpunkte Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) und Schmerzen in einer Extremität (PT) zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. In der Kategorie Nebenwirkungen kann insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid abgeleitet werden. Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Gilead Sciences GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ANTIRETROVIRAL NICHT-VORBEHANDELTE PATIENTEN		
S. 4, Zeile 20f S. 7, Zeile 35f S. 96f, Zeile 14ff	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) fasst die Ergebnisse der beiden Studien GS1489 und GS1490 metaanalytisch zusammen und verwendet ein Modell mit festen Effekten. Die Heterogenität zwischen den beiden Studien wird sowohl endpunktspezifisch als auch zusammenfassend bei der Ergebnisbeschreibung adressiert. Das IQWiG merkt hierzu wie folgt an: <i>„Eine potenzielle Ursache für die vorliegende Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Studien können die unterschiedlichen Sockeltherapien (Studie 1489: ABC/3TC; Studie 1490: FTC/TAF) darstellen.“</i></p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten liegen zwei Studien gegen die vom G-BA festgelegte zVT vor: In der Studie GS1489 wurde BIC/FTC/TAF mit der Substanzkombination ABC, 3TC und DTG verglichen, in der Studie GS1490 erfolgte der Vergleich zwischen BIC/FTC/TAF und der Substanzkombination FTC, TAF und DTG; während in der Studie GS1489 somit zwei vollständig unterschiedliche Therapien miteinander verglichen wurden, erfolgte in der Studie GS1490 de facto der Vergleich zwischen den beiden</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der nicht antiretroviral vorbehandelten (therapienaiven) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien GS-US-1489 (1489) und GS-US-1490 (1490) vorgelegt. Bei der Dossiereinreichung lagen für beide Studien Daten zu Woche 48 vor, im Verlauf des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren Datenschnitt zu Woche 96 für beide Studien ein. Für die Nutzenbewertung ist der Datenschnitt zu Woche 96 maßgeblich. Für einige Endpunkte lagen zu Woche 96 jedoch keine Daten vor. Hier wird das Ergebnis zum Datenschnitt nach 48 Wochen herangezogen.</p>

INI BIC und DTG. Die zVT wurde in den beiden Studien GS1489 und GS1490 im Hinblick auf den NRTI-Backbone schlussendlich unterschiedlich umgesetzt, wobei sich FTC/TAF und ABC/3TC klinisch deutlich voneinander unterscheiden. Wie auch vom IQWiG in der Nutzenbewertung aufgezeigt, spiegelt sich die klinische Heterogenität der beiden NRTI-Backbones in verschiedenen Endpunkten deutlich wider: So zeigt sich beispielsweise beim Endpunkt Übelkeit (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von BIC/FTC/TAF im Vergleich zu ABC/DTG/3TC, jedoch nicht im Vergleich zu DTG/FTC/TAF – hieran zeigt sich exemplarisch der Unterschied des Sicherheitsprofils der Backbones, da Übelkeit vor allem unter ABC/3TC-basierten Regimen zu erwarten ist [1, 2]. Auch bei verschiedenen weiteren vom IQWiG in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkten zeigt sich, dass die Effektschätzer in den beiden Studien nicht in die gleiche Richtung zeigen (Virologisches Versagen, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE], Abbrüche wegen UE), was ebenfalls für eine ausgeprägte klinische Heterogenität zwischen den Studien spricht, aufgrund derer eine Meta-Analyse, unabhängig von der Wahl des Modells, als nicht sinnvoll erachtet wird. Entsprechend zeigt sich bei einigen Endpunkten auch statistische Heterogenität in Meta-Analysen. Zusammenfassend erscheint eine Meta-Analyse nach Auffassung von Gilead aufgrund der klinischen Heterogenität somit nicht sinnvoll und entsprechend wurden im Dossier die Ergebnisse der beiden Studien einzeln vorgelegt.

Das IQWiG stellt diese Heterogenität in der Nutzenbewertung ebenfalls fest, nimmt die Bewertung jedoch auf Basis der Meta-Analyse der beiden Studien vor, *„da die eingesetzten Wirkstoffkombinationen im Vergleichsarm jeweils der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen.“*

	<p>Rein formal ist anzumerken, dass gemäß IQWiG-Methodik die Meta-Analyse mit einem Modell mit zufälligen Effekten berechnet werden sollte, wenn das Vorhandensein von Heterogenität nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden kann. Auf der anderen Seite wird bei einer sehr geringen Anzahl an Studien, die in die Meta-Analyse eingeschlossen werden, auch ein Modell mit festen Effekten empfohlen. Grundsätzlich muss die Heterogenität, auf der dann die Wahl des Modells begründet wird, aber kontextabhängig spezifiziert werden [3].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschließliche Berücksichtigung der Ergebnisse der Einzelstudien. 	
	<p>ANTIRETROVIRAL VORBEHANDELTE PATIENTEN</p>	
<p>S.8, Zeilen 15-18 S.50, Zeilen 9-14 S.55 f., Zeilen 26 ff. S.97 ff., Zeilen 11 ff.</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die zVT für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene ist eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. In den drei vorgelegten Studien GS-US-380-1844 (GS1844), GS-US-380-1878 (GS1878) und GS-US-380-1961 (GS1961) zu antiretroviral vorbehandelten Patienten wurde die zVT durch die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie (Stay on Baseline Regimen, SBR) umgesetzt – diese entspricht gemäß Festlegung des G-BA nur dann der adäquaten Operationalisierung der zVT, wenn bei den untersuchten Patienten keine Umstellungsindikation aus virologischen, verträglichkeitsbedingten oder sicherheitsrelevanten Gründen vorlag.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die drei parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien GS-US-1844 (doppelblind), GS-US-1878 (offen) und GS-US-1961 (offen) im Dossier vorgelegt.</p> <p>In den drei Studien durften bei den Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn keine Resistenzen gegenüber dem Großteil der eingesetzten Substanzen vorliegen. Da nahezu alle Patientinnen und Patienten in den 3 Studien (97- 99% der Patienten) zu Studienbeginn bereits seit mindestens 3 Monaten (Studien GS-US-1844 und GS-US-1961) bzw. 6 Monaten (Studie GS-US-1878) virologisch supprimiert waren und diese Suppression über den gesamten Studienzeitraum erhalten blieb, ist davon auszugehen, dass sie keine relevanten Resistenzen gegenüber einen der Wirkstoffe aufwiesen.</p>

Nach Auffassung des IQWiG bestand bei den Patienten in den vorgelegten Studien GS1844, GS1878 und GS1961 zumeist keine Umstellungsindikation, womit die Studien für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurden. Zwar wurden in den Studien GS1844 und GS1878 im HIV Symptom Index (HIV-SI) bei jeweils mehr als 35% der Patienten störende Symptome erfasst, allerdings fühlte sich der überwiegende Teil der Patienten durch die im HIV-SI erfassten störenden Symptome nur geringfügig beeinträchtigt, womit für diese Patienten nach Auffassung des IQWiG nicht zwangsläufig eine Umstellung der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen indiziert ist. Nur bei Patientinnen und Patienten, die sich durch ein Symptom sehr beeinträchtigt fühlen, wäre SBR nicht sinnvoll und entspräche nicht der zVT; der Anteil dieser Patienten lag jedoch bei allen abgefragten Symptomen deutlich unter 20%.

Position Gilead Sciences:

Zur Bewertung des Zusatznutzens für antiretroviral vorbehandelte Patienten wurden mit den Studien GS1844, GS1878 und GS1961 drei randomisierte kontrollierte Studien vorgelegt, in denen die Umstellung auf das zbAM BIC/FTC/TAF mit SBR direkt verglichen wird. Da im Vergleichsarm der drei Studien jeweils SBR über mindestens 48 Wochen gefordert ist, kann zunächst grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einer klinisch relevanten virologischen, verträglichkeitsbedingten oder sicherheitsrelevanten Umstellungsindikation keinesfalls in diese Studien eingeschlossen wurden – dies wäre sowohl medizinisch fragwürdig als auch ethisch nicht vertretbar. Eine virologische Umstellungsindikation lässt sich zudem ausschließen, da alle Patienten zum Zeitpunkt des Screenings und damit bei Einschluss in die Studie virologisch supprimiert waren. Vor diesem Hintergrund

Es wird davon ausgegangen, dass in den Studien überwiegend Patienten eingeschlossen waren, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) der bestehenden Vortherapie vorlag.

Somit entspricht für diese Patientinnen und Patienten das Fortführen der bisherigen Therapie im Kontrollarm der Studien GS-US-1844, GS-US-1878 und GS-US-1961 der zweckmäßigen Vergleichstherapie; die Ergebnisse der drei Studien können zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Demgegenüber liegen für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Damit ist eine Bewertung des Zusatznutzens für diese Patienten nicht möglich.

In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den drei Studien Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen. Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen auf Ebene einzelner als relevant erachteter Ereignisse für den Endpunkt Harnwegsinfektion (PT) für Frauen sowie für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid feststellen.

Insgesamt ist jedoch fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar.

<p>wäre somit davon auszugehen, dass in die Studien GS1844, GS1878 und GS1961 ausschließlich Patienten ohne Umstellungsindikation eingeschlossen wurden, womit die Operationalisierung der individuellen antiretroviralen Therapie SBR ist – die Studien wären somit als grundsätzlich nutzenbewertungsrelevant einzustufen.</p> <p>Wie bereits im Dossier ausgeführt, ist demgegenüber jedoch auch davon auszugehen, dass die antiretroviral vorbehandelten Patienten, die an einer solchen Studie teilnehmen, den grundsätzlichen Wunsch oder aber zumindest ein grundsätzliches Interesse an einer neuen Therapie haben. Somit ließe sich bereits die Teilnahme an der Studie als solche potentiell als patientenseitiger Umstellungswunsch interpretieren – und dieser stellt nach Auffassung des G-BA im Verfahren zu FTC/Rilpivirin (RPV)/TDF eine Umstellungsindikation dar [4]. Damit wären die Studien aufgrund der nicht umgesetzten zVT als nicht nutzenbewertungsrelevant einzustufen.</p> <p>Für die Studien GS1844 und GS1878 liegen zudem Baseline-Daten zu dem patientenberichteten Fragebogen HIV-SI vor, die zeigen, dass ein erheblicher Anteil der Patienten im SBR-Arm (über 35%) als störend empfundene Symptome, respektive Nebenwirkungen unter ihrer bisherigen Behandlung aufwies. Eine Interpretation der vom Patienten als störend empfundenen Symptome als Nebenwirkungen ist gleichbedeutend mit dem Vorliegen einer Umstellungsindikation, was wiederum bedeutet, dass die zVT bei einem erheblichen Anteil der eingeschlossenen Patienten nicht umgesetzt wurde.</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG, dass geringfügig beeinträchtigende Symptome eine Umstellung nicht indizieren, ist zwar nachvollziehbar, greift jedoch nach Auffassung von Gilead im vorliegenden Fall vor folgendem Hintergrund nicht: Der Wortlaut der zVT hebt deutlich die Berücksichtigung des Grundes für ein</p>	<p>Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar. Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen. Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>
--	--

Therapieversagen, und dabei insbesondere auch Nebenwirkungen, hervor, ohne diese näher zu beschreiben. Da der Schweregrad des Ereignisses somit nicht quantifiziert wurde, ist davon auszugehen, dass diese Formulierung Nebenwirkungen jeglichen Schweregrades umfasst– dies auch vor dem Hintergrund, dass im Verfahren zu FTC/RPV/TDF sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA bereits die Sorge vor Langzeitnebenwirkungen als Wechselwunsch, respektive Umstellungsindikation definiert wurde: *„Die Patienten in der Kontrollgruppe führten ihre bisherige Therapie, die sie vor Studienbeginn einnahmen, in der Studie fort. [...], obwohl die Mehrheit der Patienten vor Studienbeginn einen Therapiewechsel wünschte. So gaben z. B. von den Patienten im Kontroll-Arm 10,7 % aktuelle Nebenwirkungen und 21,4 % Sorge vor Langzeitnebenwirkungen ihrer aktuellen Therapie als Grund zur Studienteilnahme an, im Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil-Arm waren es 8,5 % bzw. 13,9 %.“* [5]. Da also bereits die Sorge vor einer möglicherweise auftretenden Langzeitnebenwirkung ausschlaggebend für die Annahme einer Umstellungsindikation ist, ist davon auszugehen, dass tatsächlich erfasste störende Symptome ein wesentlich stärkeres Indiz für eine Umstellungsindikation darstellen.

Zusammenfassend wies in den genannten Studien ein bedeutender Anteil an Patienten einen Wechselwunsch, respektive eine Umstellungsindikation auf, womit SBR nicht die adäquate Operationalisierung der zVT der individuellen antiretroviralen Therapie ist. Aufgrund der nicht umgesetzten zVT sind die Studien nach Auffassung von Gilead somit nicht nutzenbewertungsrelevant.

Vorgeschlagene Änderung:

	<ul style="list-style-type: none"> • Einordnung der vorgelegten Studien GS1844, GS1878 und GS1961 zu antiretroviral vorbehandelten Patienten als nicht nutzenbewertungsrelevant aufgrund der nicht umgesetzten zVT. 	
<p>S.7, Zeilen 19-24, S.11, Zeile 10-15 S.81, Zeile 22ff</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG definiert den PT Harnwegsinfektion als spezifisches UE von Interesse und schließt den Endpunkt in die Nutzenbewertung ein. Das IQWiG erachtet das Merkmal Geschlecht in der vorliegenden Datensituation als relevantes Subgruppenmerkmal, da „<i>ein erhöhtes Risiko für Frauen aufgrund des höheren Basisrisikos für Harnwegsinfektionen inhaltlich plausibel ist</i>“. Für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen stellt das IQWiG einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Geschlecht fest und leitet für die Subgruppe der Frauen einen geringeren Nutzen im Vergleich zu SBR ab.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>1. Spezifische UE von Interesse</p> <p>Für das Krankheitsbild HIV als solches sind keine spezifischen UE bekannt. In Analogie zu den bisherigen Verfahren ergeben sich spezifische UE im Bereich HIV somit zum einen aus der Häufigkeit der UE in den Studien sowie aus den UE, die für die in den Studien eingesetzten Wirkstoffe relevant sind – so werden UE aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen für DTG-haltige Arzneimittel sehr häufig beschrieben und gastrointestinale UE sind häufig mit der Substanz ABC assoziiert.</p> <p>Harnwegsinfektionen hingegen stehen weder in Zusammenhang mit der Erkrankung HIV noch mit den in den Studien eingesetzten Arzneimitteln [6-16]; entsprechend wurde der PT Harnwegsinfektion auch in den bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu HIV-Präparaten nicht als spezifisches UE von Interesse</p>	<p>Auf Ebene einzelner im Anwendungsgebiet HIV als relevant erachteter Ereignisse, klassifiziert nach MedDRA Term SOC (Systemorganklasse) zeigte sich in der Metaanalyse für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Für den Endpunkt Psychiatrische Erkrankungen (SOC) liegt Heterogenität vor mit einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in der Studie 1844 und statistisch signifikanten Unterschieden zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in den Studien 1878 und 1961. Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) und Erkrankungen des Nervensystems (SOC) liegt Heterogenität vor. Für beide Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in Studie 1878, während in den Studien 1844 und 1961 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied vorliegt.</p> <p>Über diese Auswahl als relevant erachteter Ereignisse hinaus, erfolgte seitens des IQWiG im vorliegenden Verfahren eine Prüfung folgender weiterer Kriterien: Inzidenz $\geq 5\%$ in einem SOC oder PT in einem Behandlungsarm, statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in einer der drei Studien 1844, 1878 und 1961 sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Neben den vorab als relevant erachteten Ereignissen zeigt sich in</p>

eingeschlossen. Auch eine potentiell mögliche Assoziation von Infektionen mit dem Immunstatus der eingeschlossenen Patienten kann im vorliegenden Fall ausgeschlossen werden, da die Patienten in den Studien GS1844, GS1878 und GS1961 zum Zeitpunkt des Screenings erfolgreich behandelt und damit virologisch supprimiert waren und entsprechend einen sehr guten Immunstatus aufwiesen: So betrug die mittlere CD4-Zellzahl zu Baseline (Zellen/ μ L) im BIC/FTC/TAF-, respektive SBR-Arm in der Studie GS1844 752, respektive 694 Zellen/ μ L, in der Studie GS1878 669, respektive 657 Zellen/ μ L und in der Studie GS1961 712, respektive 738 Zellen/ μ L. Vor diesem Hintergrund stellt der PT Harnwegsinfektion nach Auffassung von Gilead kein spezifisches UE von Interesse dar.

2. Subgruppenmerkmal Geschlecht

Eine biologische Plausibilität von Effektmodifikationen durch die Subgruppenvariable Geschlecht in dem vorliegenden Krankheitsbild erscheint grundsätzlich fraglich. Zwar werden bei der HIV-Infektion und der antiretroviralen Therapie durchaus ganz allgemeine geschlechtsspezifische Unterschiede beschrieben – diese finden sich beispielsweise bei der bei Frauen generell etwas niedrigeren Viruslast, den etwas niedrigeren Ansprechraten und den etwas höheren Abbruchraten. Allerdings sind die Unterschiede zwar geschlechts-, aber in der Regel nicht substanzspezifisch. Analog ist der PT Harnwegsinfektion zu bewerten: Zwar weisen Frauen ein im Vergleich zu Männern rein anatomisch bedingtes grundsätzlich erhöhtes Basisrisiko für die Entwicklung einer Harnwegsinfektion auf, jedoch handelt es sich hierbei ebenfalls um einen allgemeinen geschlechtsspezifischen, nicht jedoch substanzspezifischen Unterschied.

der Metaanalyse für den Endpunkt Harnwegsinfektion (PT) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid. Für diesen Endpunkt liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich für diese nicht schwerwiegende Nebenwirkung ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid im Vergleich zur Fortführung der bisherigen Therapie. Für Männer ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie.

Im Hinblick auf geschlechtsspezifische Unterschiede beschreibt auch der G-BA, dass *„vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint“* [17], entsprechend folgt der G-BA auch nicht einer geschlechtsspezifischen Unterscheidung bei der Bewertung des Zusatznutzens: *„Unter Abwägung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sowie vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen aufgrund der Effektmodifikationen Ethnie und Geschlecht bei der Betrachtung des Zusatznutzens im vorliegenden Fall unberücksichtigt bleiben, wertet der G-BA die Ergebnisse zu den Endpunkten aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen nicht als Zusatznutzen oder geringeren Nutzen.“* [18].

3. Bewertung des Endpunkts Harnwegsinfektion (PT) in den vorgelegten Studien

Nach der interdisziplinären S3-Leitlinie verschiedener deutscher medizinischer Gesellschaften trat ein Harnwegsinfekt im Jahr 2012 bei ca. 9% aller Frauen ab 12 Jahren auf [19]; die Häufigkeit von Harnwegsinfektionen ist dabei deutlich altersabhängig und nimmt mit zunehmendem Alter zu. Da eine deutliche Veränderung der Inzidenz unwahrscheinlich ist, und weitere Literaturangaben die Größenordnung bestätigen, wird diese der folgenden Bewertung zugrunde gelegt.

In Tabelle 1 werden die geschlechtsspezifischen Inzidenzen des PT Harnwegsinfektion in den zu antiretroviral vorbehandelten Patienten vorgelegten Studien zusammengefasst (Ergebnisse zu Woche 48):

Tabelle 1: Harnwegsinfektion (PT) bei antiretroviral vorbehandelten Patienten

	Gesamt		Männer		Frauen	
	BFTAF	SBR	BFTAF	SBR	BFTAF	SBR
GS1844	4/282 (1,4%)	5/281 (1,8%)	1/247 (0,4%)	3/252 (1,2%)	3/35 (8,6%)	2/29 (6,9%)
GS1878	8/290 (2,8%)	2/287 (0,7%)	2/243 (0,8%)	2/234 (0,9%)	6/47 (12,8%)	0/53 (0,0%)
GS1961	16/234 (6,8%)	4/236 (1,7%)	-	-	16/234 (6,8%)	4/236 (1,7%)
Meta-Analyse	28/806 (3,5%)	11/804 (1,4%)	3/490 (0,6%)	5/486 (1,0%)	25/316 (7,9%)	6/318 (1,9%)

BFTAF=Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid; SBR=Stay on Baseline Regimen

Insgesamt ergibt sich der statistisch signifikante Unterschied bei dem PT Harnwegsinfektion aus der ungewöhnlich niedrigen Inzidenz von Harnwegsinfektionen (PT) in den Vergleichsarmen der Studien GS1878 (0,0%) und GS1961 (1,7%). Lediglich in der – im Übrigen einzigen verblindeten – Studie GS1844 waren die Inzidenzen von Harnwegsinfektion (PT) in beiden Armen mit 8,6%, respektive 6,9%

für BIC/FTC/TAF, respektive SBR in etwa vergleichbar und entsprechend der in der Leitlinie beschriebenen Inzidenz.

Zur Bewertung der Plausibilität des gefundenen Ergebnisses erscheint es zudem sinnvoll, auch die Studien zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten hinzuzuziehen, da sich ein tatsächlich für BIC/FTC/TAF substanzspezifischer Effekt auch in dieser Population zeigen sollte.

In den beiden Studien GS1489 und GS1490 zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten lag die Inzidenz von Harnwegsinfektion (PT) zu Woche 48 unter BIC/FTC/TAF in der Gesamtpopulation bei insgesamt 1,9% (GS1489: 1,0%; GS1490: 2,8%); aufgrund der geringen Fallzahl wurde zu Woche 48 keine Subgruppenanalyse nach Geschlecht durchgeführt. Diese liegt nun für den Datenschnitt zu Woche 96 vor: Die Inzidenz in der Gesamtpopulation unter BIC/FTC/TAF ist mit 3,2% (GS1489: 1,9%; GS1490: 4,4%) weiterhin auf niedrigem Niveau, die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigt für die Frauen mit 10,1% für BIC/FTC/TAF und 11,4% für die zVT vergleichbare Gesamtraten und entsprechend keine statistisch signifikanten Unterschiede (BIC/FTC/TAF vs. zVT: GS1489: 6,9% vs. 3,0%, $p=0,4924$; GS1490: 12,5% vs. 18,9%, $p=0,4422$).

Dieses Ergebnis unterstreicht, dass der bei antiretroviral vorbehandelten Patientinnen beobachtete Effekt höchstwahrscheinlich substanzunabhängig ist und damit ein Artefakt darstellt.

Zudem sei angemerkt, dass die Subgruppenanalysen für die Studie GS1961 nach Rasse zeigen, dass alle Ereignisse unter BIC/FTC/TAF (sowie im SBR-Arm) bei nicht-kaukasischen Frauen diagnostiziert wurden (siehe Tabelle 2). Auch in den beiden anderen Studien liegen die Ereignisraten für Harnwegsinfektion bei nicht-kaukasischen Patienten höher als bei kaukasischen Patienten. Die

Übertragbarkeit der Ergebnisse dieses Endpunkts auf den deutschen Versorgungskontext kann demnach angezweifelt werden.

Tabelle 2: Harnwegsinfektion (PT) bei antiretroviral vorbehandelten Patienten

	Gesamt		Kaukasisch		Nicht-kaukasisch	
	BFTAF	SBR	BFTAF	SBR	BFTAF	SBR
GS1844	4/282 (1,4%)	5/278 (1,8%)	2/206 (1,0%)	3/202 (1,5%)	2/76 (2,6%)	2/76 (2,6%)
GS1878	8/290 (2,8%)	2/287 (0,7%)	4/188 (2,1%)	1/190 (0,5%)	4/102 (3,9%)	1/97 (1,0%)
GS1961	16/234 (6,8%)	4/236 (1,7%)	0/66 (0,0%)	0/67 (0,0%)	16/168 (9,5%)	4/169 (2,4%)
Meta-Analyse	28/806 (3,5%)	11/801 (1,4%)	6/460 (1,3%)	4/459 (0,9%)	22/346 (6,4%)	7/342 (2,0%)

BFTAF=Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid; SBR=Stay on Baseline Regimen

Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Unterschied bei dem PT Harnwegsinfektion ein Artefakt und damit weder klinisch noch patientenrelevant ist.

Vorgeschlagene Änderung:

	<ul style="list-style-type: none"> • Einordnung des PT Harnwegsinfektion als nicht nutzenbewertungsrelevant • Einordnung des Subgruppenmerkmals Geschlecht als nicht nutzenbewertungsrelevant 	
<p>S. 120, Zeilen 6-8</p> <p>S. 121, Zeile 4-8</p> <p>S. 124, Tab. 32</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG merkt bei seiner Bewertung des Vorgehens des pU im Rahmen der Bestimmung der Kosten der Therapie für die GKV bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten an, dass für die vorbehandelte Patientengruppe als kostengünstigste Kombination RAL + FTC/Tenofoviridisoproxil (10.732,06 € ab dem 2. Jahr) und als kostenintensivste Kombination MVC+ FTC/TAF (20.133,77 € ab dem 2. Jahr) vom pU angegeben wird. Das IQWiG konstatiert: <i>„Die Operationalisierung des pU für die kostenintensive Kombination ist plausibel. Eine kostengünstigere Variante stellt jedoch die Kombination mit EFV + FTC/Tenofoviridisoproxil dar.“</i></p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Bei der Darstellung der Kosten für die Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten bezieht sich der G-BA auf die Empfehlungen der zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung jeweils aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinie: <i>„Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie [...]⁹ werden die unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.“</i> [18, 20, 21].</p> <p>Efavirenz (EFV) entspricht nicht mehr dem aktuell anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis, und wird in der aktuell gültigen Deutsch-Österreichischen Leitlinie nicht mehr empfohlen [22]. Entsprechend der beschriebenen Spruchpraxis des G-BA wurde</p>	<p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin+Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Maraviroc+Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil). Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie (Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2017)) werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.</p>

⁹ Deutsch-Österreichische Leitlinie Version 6 bzw. Version 7.

	<p>EFV bei der Bestimmung der Kosten der Therapie für die GKV bei den antiretroviral vorbehandelten Patienten im Dossier nicht berücksichtigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Berücksichtigung von EFV bei der Bestimmung der kostengünstigsten Kombination. 	
<p>S. 117f, Zeilen 26ff</p>	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Zur Herleitung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation bemerkt das IQWiG, dass sich die Angaben des pU zur Resistenzhäufigkeit nicht reproduzieren lassen.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u></p> <p>Zur Ermittlung der erworbenen Resistenzen gegen NRTI wurden die Daten zur Prävalenz der Signaturmutationen M184V und K65R herangezogen. Die beiden verwendeten Publikationen Miller et al. [23] und Charpentier et al. [24] zeigen retrospektiv die Entwicklung der NRTI-Resistenzen bei antiretroviral vorbehandelten Patienten über den Zeitraum von 2003, respektive 2005 bis 2010 auf. Auf Basis dieser Analysen wurde der Rückgang der Entstehung der M184V-Resistenzmutation vom Beobachtungszeitraum auf jeweils ein Jahr berechnet und für die folgenden Jahre in der Art extrapoliert, dass eine weitere anteilige Abnahme der Resistenzmutationen um diesen Prozentsatz angenommen wurde. Im Anschluss wurden die extrapolierten Daten nach den Patientenzahlen der jeweiligen Publikationen gewichtet, da in der Publikation von Miller et al. fast elfmal so viele Patienten wie bei Charpentier et al. in die Analysen eingeschlossen wurden. Für die Angaben zur Prävalenz der K65R-Mutation wurde die Publikation von Reinheimer et al. berücksichtigt, die den Rückgang der Entstehung dieser Mutation von 2005-2012 analysiert hat [25].</p>	<p>a) <i>Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist</i></p> <p>Auf Grundlage der Angaben des Robert-Koch-Instituts (RKI) geht der pharmazeutische Unternehmer von 3100 neu infizierten Patienten (Schätzungen der Inzidenz im Jahr 2016) sowie von geschätzten 10.500 diagnostizierten Patienten, jedoch zum Jahresende 2016 noch nicht mit einer antiretroviralen Therapie (ART) behandelten Patienten, aus. Aus diesen Annahmen resultiert eine Zahl von 13.600 therapienaiven Patienten für Ende 2017. Ausgehend von zwei deutschen Kohortenstudien weisen laut pharmazeutischem Unternehmer 5,9 % der Patienten Primärresistenzen gegen nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) auf und kommen damit für eine Gabe von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid nicht infrage. Primärresistenzen gegen INIs sind sehr selten und werden daher nicht weiter betrachtet. Weiterhin soll die Therapie bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unterhalb von 30 ml/min nicht eingeleitet werden, daher zieht der pharmazeutische Unternehmer ein Anteilswert von 0,45 % der Patienten heran, die ebenfalls nicht für eine Gabe von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid in Betracht zu ziehen sind. Unter der Annahme, dass 87,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich</p>

<p>Dieses Vorgehen zur Ermittlung der Anzahl der Patienten, die aufgrund von erworbenen Resistenzen gegen NRTI nicht mit dem zbAM behandelt werden dürfen, wurde auch in vorhergehenden HIV-Dossiers angewendet. In den Verfahren zu Elvitegravir (EVG)/Cobicistat (COBI)/FTC/TAF, FTC/TAF und auch FTC/RPV/TAF haben sowohl IQWiG als auch G-BA dieses Vorgehen als sachgerecht beurteilt und die entsprechenden Angaben für die Berechnung der Zielpopulation verwendet [18, 21, 26-29]. Auch im Verfahren zu DRV/COBI/FTC/TAF wurde vom G-BA darauf zurückgegriffen [20].</p> <p>Im vorliegenden Dossier zu BIC/FTC/TAF wurde dieses rechnerische Vorgehen an die aktuelle Entwicklung bzw. den Trend der allgemein abnehmenden Prävalenz bei den erworbenen Resistenzen, der sich bereits in den Analysen von Miller et al., Charpentier et al. und Rheinheimer et al. zeigt, weiter angepasst. Dieser Trend hält nach wie vor an und wird umso deutlicher, je mehr Patienten aus den letzten Jahren in die Analysen eingeschlossen werden, so beispielsweise in einer Analyse der Swiss HIV Cohort Study (SHCS) mit Daten von 11.084 antiretroviral vorbehandelten Patienten aus dem Zeitraum von 1999 bis 2013 [30]. Diese Analyse zeigt, dass das Auftreten von Resistenzen bei antiretroviral vorbehandelten Patienten insbesondere in den letzten Jahren aufgrund der Verfügbarkeit von neuen hoch wirksamen Therapieoptionen und engmaschiger Therapiekontrolle prinzipiell gestoppt wurde und entsprechend in den sogenannten Resource-Rich-Ländern wie Deutschland im Grunde als ein Relikt der Zeit vor, respektive während der Verfügbarkeit der ersten virologisch noch suboptimal wirksamen Kombinationstherapien betrachtet werden kann. Auch in der vom IQWiG zitierten ClinSurv-Analyse wird der signifikante Rückgang der erworbenen Resistenzen im Zeitraum von</p>	<p>krankenversichert sind, kommen ca. 11.200 therapie-naive Erwachsene GKV-Patienten für die Gabe von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid infrage.</p> <p><i>b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden ist</i></p> <p>Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert-Koch-Institut (RKI) geht der pharmazeutische Unternehmer von 69.640 Patientinnen und Patienten mit einer antiretroviralen Therapie (ART) aus. Der pharmazeutische Unternehmer trifft die Annahme, dass 4,9 % der Patientinnen und Patienten Resistenzen gegen INIs aufweisen. (Raltegravir bei 1,4%, Elvitegravir bei 0,9% und Dolutegravir bei 2,6 %). Des Weiteren wird die Annahme getroffen, dass 3,66 % der Patientinnen und Patienten eine Resistenz gegenüber NRTI aufweisen. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min werden ausgeschlossen, da eine Therapie mit Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid in diesem Fall nicht eingeleitet werden soll. Unter der Annahme, dass ca. 87,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 55.600 Patienten für die Gabe von Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid in Betracht. In der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Annahmen zu den Resistenzhäufigkeiten bestehen Unsicherheiten. Des Weiteren ist nicht klar, inwieweit die zugrunde liegenden Populationen zur Resistenzermittlung repräsentativ für die GKV-Zielpopulation sind. Demzufolge stellt die angegebene Patientenzahl eine Überschätzung dar.</p>
--	--

2001-2011 beschrieben [31]. In einer aktuellen Veröffentlichung von 2018, die bei der Resistenzanalyse auch die geografische Region berücksichtigt, wird der Trend der abnehmenden Prävalenz ebenfalls deutlich [32]: so liegt bei Betrachtung des Zeitraums von 2007-2016 im Vergleich zum Zeitraum von 1999-2016 in der geografischen Region, die auch Deutschland beinhaltet, die Prävalenz der NRTI-Resistenz nur noch bei 8,5% im Vergleich zu 25,4%. Für Deutschland alleine wird die Prävalenz der NRTI-Resistenz mit 3,6-7,8% angegeben (2006-2016).

Unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Informationen zu den Prävalenzraten auf Basis ihrer Aktualität und der anhaltenden rückläufigen Entwicklung bei der Entstehung von Resistenzen bei antiretroviral vorbehandelten Patienten in den letzten Jahren ist davon auszugehen, dass die in den Dossiers zu EVG/COBI/FTC/TAF, FTC/TAF und FTC/RPV/TAF verwendeten Angaben aktuell eher eine Überschätzung darstellen und ein geringerer Prozentsatz an Patienten eine NRTI-Resistenz aufweist.

Gilead geht davon aus, dass die rechnerische Ermittlung, respektive Extrapolation der verfügbaren Angaben zur Resistenz auf die aktuelle Situation einen validen Ansatz zur Ermittlung der Zielpopulation darstellt. Dies wurde in vorhergehenden Verfahren sowohl von IQWiG als auch G-BA bestätigt. Im vorliegenden Dossier akzeptiert das IQWiG die Angaben zur Prävalenz der NRTI-Resistenz bei antiretroviral vorbehandelten Patienten nicht und zieht stattdessen die Angaben aus der Publikation von Schmidt et al. heran, die jedoch nur die Entwicklung bis 2011 analysiert, ohne dabei den abnehmenden Trend bei der Resistenzentwicklung, der auch in dieser Veröffentlichung als signifikant bezeichnet wird, zu berücksichtigen [31]. Auch wenn die im vorliegenden Dossier verwendete Angabe eventuell eine Unterschätzung darstellt, so

	<p>scheint die vom IQWiG verwendete Zahl aufgrund mangelnder Aktualität eine eindeutige und deutliche Überschätzung.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung des in vorhergehenden Verfahren anerkannten Prozentwertes für die Prävalenz der NRTI-Resistenzen in der antiretroviral vorbehandelten Population. Die GKV-Zielpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten beläuft sich entsprechend auf 49.137 Patienten. 	
	<p>WEITERE ASPEKTE</p>	
<p>S. 5, Zeilen 21-24, S. 37, Zeilen 16-33, S. 106f, Zeile 15ff</p>	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt an, dass der pU für den Endpunkt HIV-SI die 20 Einzelitems separat und basierend auf Responderanalysen (Verbesserung/Verschlechterung der Beeinträchtigung durch die Symptome) betrachtet, jedoch keine Auswertungen zum Gesamtindex vorlegt. Da die gewählten Responsekriterien nicht präspezifiziert sind, werden diese vom IQWiG als nicht sachgerecht angesehen.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u> Da Ergebnisse des HIV-SI Gesamtscores in den vorgelegten Studien nicht berichtet werden, wurden die Einzelitems dargestellt – dies auch vor dem Hintergrund, dass sich der Gesamtscore aus einer Vielzahl von unabhängigen und klinisch heterogenen Symptomen aus unterschiedlichen Bereichen (allgemeinbefindlicher, gastrointestinaler, dermatologischer und zentralnervöser Bereich) zusammensetzt, und als Gesamtscore somit wenig sinnvoll hinsichtlich einer patientenrelevanten Bewertung des zbAM erscheint. Auch die Autorin des HIV-SI (Amy C Justice) spricht sich dafür aus, eine nicht zu große Bedeutung auf den Gesamtscore zu legen sondern die Einzelitems zu betrachten (https://eprovide.mapi-</p>	<p>Der HIV-SI bildet die HIV-Symptomatik anhand von 20 Items ab und besteht aus dem Symptom Count Score (Abfrage von 20 HIV-assoziierten Symptomen) und dem Symptom Bother Score (Beurteilung der Beeinträchtigung der Patienten durch die Krankheitssymptomatik). Für die Nutzenbewertung wird der Symptom Bother Score herangezogen. Der Symptom Bother Score erfasst die Beeinträchtigung durch Abfragung der jeweiligen Symptome auf einer Skala von 0 („Symptom ist nicht vorhanden“) bis 4 („Symptom beeinträchtigt mich sehr“) Punkten.</p>

trust.org/instruments/hiv-symptom-index#basic_description). Dies entspricht dem Vorgehen bei der Bewertung von UE anhand von SOC respektive PT – auch hier erscheinen PT für die Charakterisierung des Nebenwirkungsprofils des zbAM aussagekräftiger als die jeweilige SOC, respektive werden zumindest beide Endpunkt-Ebenen berücksichtigt.

Die mittlere Veränderung der einzelnen Scores zu Woche 48 gegenüber Studienbeginn sowie die Mittelwertdifferenz zeigen für keines der 20 Items relevante Ergebnisse und Effekte, die zur Ableitung einer Aussage über die Veränderung der Symptomatik (bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten), respektive UE (bei antiretroviral vorbehandelten Patienten) herangezogen werden können; die Ergebnisse sind somit wenig aussagekräftig. Um aussagekräftigere Ergebnisse zeigen zu können, wurden daher Responderanalysen definiert, anhand derer gezeigt werden sollte, dass dennoch Unterschiede zwischen den einzelnen Therapien hinsichtlich der Symptomatik, respektive UE bestehen. Die Wahl der Responsekriterien wurde unabhängig von der Schwere der abgefragten Symptome, respektive UE getroffen, da der Übergang von keinem Symptom oder einem nicht störenden Symptom zu einem störenden Symptom als besonders relevant eingeschätzt wurde, während unklar ist, ob ein sehr punktuellles Ansprechen wie der Übergang von beispielsweise einem leicht störenden zu einem störenden Symptom, einen klinisch klar relevanten Unterschied darstellt – dies auch vor dem Hintergrund, dass ein Symptom, respektive UE gemäß IQWiG-Methoden dann als patientenrelevant und somit nutzenbewertungsrelevant eingestuft wird, wenn es vom Patienten direkt wahrnehmbar ist, respektive den Patienten in seinen Aktivitäten und Funktionen beeinträchtigt [3].

Vorgeschlagene Änderung:

	<ul style="list-style-type: none"> Keine (Erläuterung) 	
S.108, Zeilen 11-13	<p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG konstatiert, dass der pU bei binären und stetigen Endpunkten bezüglich der Methodik der Analysen lediglich auf das Cochrane-Handbuch verweist, ohne konkrete Angaben zu den von ihm verwendeten Analysearten zu machen.</p> <p><u>Position Gilead Sciences:</u> Effektschätzer, KI, p-Werte und Heterogenitätsmaße wurden, wenn nicht gesondert gekennzeichnet, mittels der im Cochrane Handbuch (https://training.cochrane.org/handbook) beschriebenen Methodik zusätzlich mit der Software R unter Verwendung des Pakets meta berechnet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Keine (Ergänzung) 	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Literaturverzeichnis

- [1] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [2] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: März 2018.
- [3] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10. Juli 2017.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
- [5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 216. 28. März 2014.
- [6] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juli 2018.
- [7] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Juli 2018.
- [8] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juli 2018.
- [9] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Januar 2018.
- [10] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg/800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juli 2018.
- [11] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 100 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Februar 2018.
- [12] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 50 mg Pulver zum Einnehmen (Atazanavir). Stand der Information: Februar 2018.
- [13] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Tybost 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Juli 2018.
- [14] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: Mai 2018.
- [15] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Mai 2018.
- [16] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: September 2018.
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil. 5. Juli 2012.

- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. 16. Juni 2016.
- [19] Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre S3 Leitlinie Leitlinie. Diagnostik, Therapie, Management ambulant Epidemiologie, Diagnostik, Therapie Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Aktualisierung 2017. AWMF-Register-Nr. 043/044. Langversion. 2017.
- [20] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. 16. März 2018.
- [21] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid. 5. Januar 2017.
- [22] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 7 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 29. November 2017.
- [23] Miller MD, Haddad M, Su C, Gibbs C, McColl DJ, Guyer B. Trends in HIV-1 reverse transcriptase resistance-associated mutations and antiretroviral prescription data from 2003-2010. *Antivir Ther.* 2012;17(6):993-9.
- [24] Charpentier C, Lambert-Niclot S, Visseaux B, Morand-Joubert L, Storto A, Larrouy L, et al. Evolution of the K65R, K103N and M184V/I reverse transcriptase mutations in HIV-1-infected patients experiencing virological failure between 2005 and 2010. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2013 Oct;68(10):2197-8.
- [25] Reinheimer C, Wesner A, Keppler OT, Doerr HW, Herrmann E, Sturmer M, et al. Prevalence of K65R in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate: recommendations based on the Frankfurt HIV Cohort Study Resistance Database (FHCS-RD). *Medical microbiology and immunology.* 2016 Jan 8.
- [26] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. 3. November 2016.
- [27] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 420. 11. August 2016.
- [28] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 447. 12. Oktober 2016.
- [29] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 380. 30. März 2016.

- [30] Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, Kouyos RD, Boni J, Yerly S, et al. Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis. *Clin Infect Dis*. 2016 May 15;62(10):1310-7.
- [31] Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G, Schülter E, Stellbrink HJ, Noah C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS One*. 2014;9(8):e104474.
- [32] Zazzi M, Hu H, Prospero M. The global burden of HIV-1 drug resistance in the past 20 years. *PeerJ*. 2018;6:e4848.

5.2 Stellungnahme: ViiV Healthcare GmbH

Datum	21.10.2018
Stellungnahme zu	Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy)
Stellungnahme von	ViiV Healthcare GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einbeziehung von medizinischer Expertise:</p> <p>Die Komplexität der vorliegenden Indikation erfordert ein hohes Maß an medizinischer Expertise. ViiV Healthcare begrüßt somit die Hinzunahme eines medizinischen Experten im Rahmen dieser Bewertung durch das IQWiG. Wünschenswert wäre darüber hinaus die standardmäßige Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften, um den aktuellen medizinischen Wissensstand und die Behandlungspraxis noch besser und umfassender abzubilden.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>ViiV Healthcare erachtet es als angemessen, Rilpivirin als zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten zu streichen und entsprechend Dolutegravir in Kombination mit zwei Nukleosid-/ Nukleotidanaloga als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten zu definieren.</p> <p>Vor diesem Hintergrund möchte ViiV Healthcare die Gelegenheit nutzen, die ZVT für nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten erneut anhand der vier Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 2 VerfO herzuleiten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Evidenzrecherche festgestellt. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für therapienaive Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen Transkriptase Tenofoviridisoproxil/Tenofovirafenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin als NRTI-Backbone eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, für die umfangreiche publizierte Daten vorliegen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p> <p>A.</p> <p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.</p> <p>B.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Ad 1 Für die Behandlung von HIV-infizierten nicht-vorbehandelten Patienten stehen in Deutschland eine Reihe von Wirkstoffen aus vier Klassen zur Verfügung (siehe Tabelle 1). Die Fachinformationen der einzelnen Präparate sind dabei zu berücksichtigen.</p> <p>Tabelle 1: In Deutschland zugelassene antiretrovirale Wirkstoffe für die nicht-vorbehandelte Population (1BMS, 2016;2Gilead, 2017;3Ingelheim, 2017;4BMS, 2016;5ViiV, 2018;6ViiV, 2018;7ViiV, 2018;8Janssen, 2018;9BMS, 2017;10Gilead, 2018;11BMS, 2018;12ViiV, 2017;13Janssen, 2018;14Gilead, 2018;15ViiV, 2018;16Abbvie, 2018;17MSD, 2018;18Gilead, 2018;19ViiV, 2018;20Gilead, 2016;21Janssen, 2017;22Gilead, 2018;23MSD, 2016;24Gilead, 2018)</p>	<p>Als dritte Kombinationspartner wurden die Wirkstoffe Rilpivirin oder Dolutegravir bestimmt. Der Hintergrund für die Fixierung des dritten Kombinationspartners in der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt darin begründet, dass der G-BA aufgrund des Anwendungsgebietes eine vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie, d.h. ein Komplettregime, festlegt. Die Wahl der beiden Wirkstoffe Rilpivirin oder Dolutegravir als dritter Kombinationspartner ist durch Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet. Zudem wird der Evidenzkörper von Rilpivirin und Dolutegravir durch den Zusatznutzen in Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA gestützt.</p>				
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1332 660 1364">Wirkstoffklasse</th> <th data-bbox="660 1332 1108 1364">Wirkstoffen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 1364 660 1399">Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI)</td> <td data-bbox="660 1364 1108 1399">Abacavir</td> </tr> </tbody> </table>	Wirkstoffklasse	Wirkstoffen	Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI)	Abacavir	
Wirkstoffklasse	Wirkstoffen				
Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI)	Abacavir				

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lamivudin	
	Tenofoviridisoproxil	
	Tenofoviralfenamid ^a	
	Emtricitabin	
	Didanosin	
	Stavudin	
	Zidovudin	
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Efavirenz	
	Nevirapin	
	Rilpivirin	
Proteaseinhibitoren (PI)	Atazanavir	
	Darunavir	
	Fosamprenavir	
	Indinavir	
	Lopinavir	
	Saquinavir	
	Ritonavir	
Integraseinhibitoren (INI)	Dolutegravir	
	Raltegravir	
	Elvitegravir ^b	
	Bictegravir	
<p>^a Als Einzelsubstanz in Deutschland nicht verfügbar, jedoch in verschiedenen Kombinationspräparaten: FTC/TAF/BIC, FTC/TAF, FTC/TAF/EVG/c, FTC/TAF/RLP, DRV/c/FTC/TAF</p> <p>^b Als Einzelsubstanz in Deutschland nicht verfügbar, jedoch in verschiedenen Kombinationspräparaten: EVG/c/FTC/TDF; EVG/c/FTC/TAF</p> <p>Maraviroc und Enfuvirtid sind nur für vorbehandelte Patienten zugelassen und daher an dieser Stelle nicht aufgeführt.</p>		

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die drei in der Tabelle grau hinterlegten Substanzen besitzen lediglich eine eingeschränkte Zulassung in der nicht-vorbehandelten Population:</p> <ul style="list-style-type: none">• Didanosin u. Stavudin: Nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.• Rilpivirin: Nur für nicht-vorbehandelte Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml zugelassen. Patienten über 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml wiesen ein höheres Risiko eines virologischen Versagens gegenüber Efavirenz auf. (²⁵G-BA, 2012) <p>Präparate mit derartigen Indikationseinschränkungen in der nicht-vorbehandelten Population sollten aus Sicht von ViiV Healthcare nicht als ZVT für diese Population ausgewählt werden.</p> <p>Ad 2 Für die Behandlung von HIV-Infizierten kommt keine nicht medikamentöse Therapie in Frage.</p> <p>Ad 3 Für die Behandlung von HIV-Infizierten liegen folgende abgeschlossene G-BA Beschlüsse im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V für die Population der nicht-vorbehandelten Patienten vor:</p> <ul style="list-style-type: none">• Edurant® (Rilpivirin), zugelassen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Es wurde ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. (²⁵G-BA, 2012)	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Eviplera® (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil), zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Es wurde ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen für die nicht-vorbehandelte Population festgestellt. (²⁶G-BA, 2012) • Stribild® (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil), zugelassen zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 bis 17 Jahren, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretrovirale Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind. Ein Zusatznutzen konnte für nicht-vorbehandelte Patienten nicht belegt werden. (²⁷G-BA, 2013) • Tivicay® (Dolutegravir), zugelassen in Kombination mit anderen antiretrovirale Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von über 6 Jahren. Es wurde ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für nicht antiretroviral vorbehandelte Erwachsene festgestellt. (²⁸G-BA, 2014) • Triumeq® (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin), zugelassen zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Es wurde ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Population der 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen festgestellt. (²⁹G-BA, 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genvoya[®] (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamidfumarat), zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen. Ein Zusatznutzen konnte für nicht-vorbehandelte Patienten nicht belegt werden. (³⁰G-BA, 2016) • Descovy[®] (Emtricitabin/Tenofoviralfenamid), zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden. (³¹G-BA, 2016) • Symtuza[®] (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid), zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen. Ein Zusatznutzen konnte nicht belegt werden. (³²G-BA, 2018) <p>Insgesamt lässt sich für die nicht-vorbehandelte Population festhalten, dass nur die zwei Wirkstoffe Dolutegravir und Rilpivirin einen Zusatznutzen zeigen konnten. Rilpivirin + 2 NRTIs zeigte einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen (nur für Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml) und Dolutegravir + 2 NRTIs zeigte einen Beleg für</p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einen beträchtlichen Zusatznutzen. Da es sich hierbei um ein sehr ähnliches Studiendesgin und um die gleiche ZVT handelte, kann daraus geschlossen werden, dass die Nutzenbewertungen in Relation gesetzt werden können und Dolutegravir einen höheren Zusatznutzen als Rilpivirin aufweist.</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse bisheriger Nutzenbewertungen, bei denen Dolutegravir den höchsten patientenrelevanten Zusatznutzen durch den G-BA bescheinigt bekommen hat, sowie der Indikationseinschränkungen von Rilpivirin ergibt sich aus Sicht von ViiV Healthcare in der Konsequenz nur eine Vergleichstherapie aus einer Kombination mit Dolutegravir als angemessene ZVT.</p> <p>Ad 4 Nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnis, der sich primär in Leitlinien, dem aktuellem Stand der Evidenz und im deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt, hat Dolutegravir eine bevorzugte Rolle.</p> <p><u>4.1 Leitlinien</u></p> <p>Heute wird Dolutegravir in Kombination mit 2 NRTIs in allen relevanten Leitlinien empfohlen.</p> <p>Deutsch-österreichische Leitlinien</p> <p>Die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien empfehlen für die Erstlinientherapie unverändert eine Kombination von 2 NRTIs mit einer Reihe zugelassener Substanzen aus den Substanzklassen INI, PI/r und NNRTI (Abb. 1).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<div data-bbox="174 448 1093 1038" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: left;">Kombinationspartner 1</th> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 40%; text-align: left;">Kombinationspartner 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TAF/FTC¹ -ABC/3TC² <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TDF/FTC³ -TDF³ + 3TC </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle; font-size: 2em;">+</td> <td style="vertical-align: top;"> <p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dolutegravir -Raltegravir -Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Rilpivirin⁴ (+TAF/FTC) <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Darunavir/r[#] oder Darunavir/c* (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> -Atazanavir/r[#] oder Atazanavir/c* </td> </tr> </tbody> </table> </div> <p data-bbox="159 1050 1115 1110">Abb. 1: Empfohlene und alternative Kombinationen zur Initialtherapie der HIV-Infektion (33DAIG, 2017)</p> <p data-bbox="159 1161 479 1193">Europäische Leitlinien</p> <p data-bbox="159 1209 1115 1310">In den im Oktober 2017 aktualisierten europäischen Leitlinien, den EACS-Guidelines, wird folgende Therapie für nicht-vorbehandelte Patienten als erste Wahl empfohlen. (34Society, 2017)</p>	Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2	<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TAF/FTC¹ -ABC/3TC² <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TDF/FTC³ -TDF³ + 3TC 	+	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dolutegravir -Raltegravir -Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Rilpivirin⁴ (+TAF/FTC) <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Darunavir/r[#] oder Darunavir/c* (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> -Atazanavir/r[#] oder Atazanavir/c* 	
Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2					
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TAF/FTC¹ -ABC/3TC² <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> -TDF/FTC³ -TDF³ + 3TC 	+	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dolutegravir -Raltegravir -Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Rilpivirin⁴ (+TAF/FTC) <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> -Darunavir/r[#] oder Darunavir/c* (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> -Atazanavir/r[#] oder Atazanavir/c* 					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="174 363 398 395">Regime</th> <th data-bbox="407 363 981 395">Dosierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="174 402 981 427">2 NRTI + INSTI</td> </tr> <tr> <td data-bbox="174 434 398 459">ABC/3TC/DTG^(i,ii)</td> <td data-bbox="407 434 981 459">ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 Tablette qd</td> </tr> <tr> <td data-bbox="174 466 398 577">TAF/FTC⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC⁽ⁱⁱⁱ⁾ + DTG</td> <td data-bbox="407 466 981 577">TAF/FTC 25/200 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC 300/200 mg, 1 Tablette qd + DTG 50 mg, 1 Tablette qd</td> </tr> <tr> <td data-bbox="174 584 398 632">TAF/FTC/EVG/c⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC/EVG/c^(iii,iv)</td> <td data-bbox="407 584 981 632">TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 Tablette qd</td> </tr> <tr> <td data-bbox="174 705 398 785">TAF/FTC⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC⁽ⁱⁱⁱ⁾ + RAL</td> <td data-bbox="407 705 981 785">TAF/FTC 25/200 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC 300/200 mg, 1 Tablette qd + RAL 400 mg, 1 Tablette bid</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="174 833 981 858">2 NRTI + NNRTI</td> </tr> <tr> <td data-bbox="174 865 398 912">TAF/FTC/RPV⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC/RPV⁽ⁱⁱⁱ⁾</td> <td data-bbox="407 865 981 912">TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 Tablette qd</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="174 1024 981 1050">2 NRTI + PI/r oder PI/c</td> </tr> <tr> <td data-bbox="174 1056 398 1145">TAF/FTC⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC⁽ⁱⁱⁱ⁾ + DRV/c^(v) oder + DRV/r^(vi)</td> <td data-bbox="407 1056 981 1145">TAF/FTC 10/200 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC 300/200 mg, 1 Tablette qd DRV/c 800/150 mg, 1 Tablette qd oder + DRV 800 mg, 1 Tablette qd + RTV 100 mg, 1 Tablette qd</td> </tr> </tbody> </table>	Regime	Dosierung	2 NRTI + INSTI		ABC/3TC/DTG ^(i,ii)	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 Tablette qd	TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ + DTG	TAF/FTC 25/200 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC 300/200 mg, 1 Tablette qd + DTG 50 mg, 1 Tablette qd	TAF/FTC/EVG/c ⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC/EVG/c ^(iii,iv)	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 Tablette qd	TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ + RAL	TAF/FTC 25/200 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC 300/200 mg, 1 Tablette qd + RAL 400 mg, 1 Tablette bid	2 NRTI + NNRTI		TAF/FTC/RPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC/RPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 Tablette qd	2 NRTI + PI/r oder PI/c		TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ + DRV/c ^(v) oder + DRV/r ^(vi)	TAF/FTC 10/200 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC 300/200 mg, 1 Tablette qd DRV/c 800/150 mg, 1 Tablette qd oder + DRV 800 mg, 1 Tablette qd + RTV 100 mg, 1 Tablette qd	
Regime	Dosierung																				
2 NRTI + INSTI																					
ABC/3TC/DTG ^(i,ii)	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 Tablette qd																				
TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ + DTG	TAF/FTC 25/200 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC 300/200 mg, 1 Tablette qd + DTG 50 mg, 1 Tablette qd																				
TAF/FTC/EVG/c ⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC/EVG/c ^(iii,iv)	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 Tablette qd																				
TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ + RAL	TAF/FTC 25/200 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC 300/200 mg, 1 Tablette qd + RAL 400 mg, 1 Tablette bid																				
2 NRTI + NNRTI																					
TAF/FTC/RPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC/RPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 Tablette qd																				
2 NRTI + PI/r oder PI/c																					
TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ oder TDF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ + DRV/c ^(v) oder + DRV/r ^(vi)	TAF/FTC 10/200 mg, 1 Tablette qd oder TDF/FTC 300/200 mg, 1 Tablette qd DRV/c 800/150 mg, 1 Tablette qd oder + DRV 800 mg, 1 Tablette qd + RTV 100 mg, 1 Tablette qd																				
<p>Abb. 2: Empfohlene Regime zur Initialtherapie der HIV-Infektion (³⁴Society, 2017)</p> <p>Amerikanische DHHS-Leitlinien</p> <p>Die amerikanischen DHHS-Leitlinien empfehlen gemäß aktueller Version vom 17. Oktober 2017 mit Update vom 27. März 2018 für die Ersttherapie folgende Therapien:</p>																					

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin, • Dolutegravir + Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid/Emtricitabin • Elvitegravir/Cobicistat/Tenofoviralfenamid/Emtricitabin, • Elvitegravir/Cobicistat/Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabin, • Raltegravir + Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid/Emtricitabin • Darunavir/r + Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid/Emtricitabin <p>Somit sind fünf von sechs empfohlenen Therapieregimen INI-basiert, es wird nur noch ein PI/r-basiertes und kein NNRTI-basiertes Regime, weder Rilpivirin noch Efavirenz mit 2 NRTIs, empfohlen. (³⁵DHHS, 2018)</p> <p>Zusammenfassend ist in den dargestellten evidenzbasierten Leitlinien ein Trend zur Fokussierung auf INI-basierte Regime zu beobachten. PI/r und NNRTI-basierte Regime verlieren an Bedeutung, sofern sie überhaupt noch gelistet sind. Auf Basis der derzeitigen Entwicklungen ist damit zu rechnen, dass auch andere Leitlinien in absehbarer Zeit auf die Empfehlung von NNRTI-basierten Regimen verzichten werden. Eine Rolle spielt hier sicher auch das ungünstige Nebenwirkungsprofil von Efavirenz sowie die unterlegene Wirksamkeit von Rilpivirin bei Patienten mit hoher Viruslast. Im Gegensatz dazu ist Dolutegravir Bestandteil der empfohlenen Therapieregime in allen relevanten evidenzbasierten Leitlinien.</p> <p><u>4.2. Überzeugende Evidenz zu Dolutegravir</u></p> <p>Dolutegravir, der seit Januar 2014 zugelassene INI der zweiten Generation lieferte im breit angelegten klinischen Studienprogramm für die nicht-vorbehandelten Patienten überzeugende Ergebnisse:</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der SPRING-2 Studie konnte die Nicht-Unterlegenheit von Dolutegravir + 2 NRTIs gegenüber Raltegravir + 2 NRTIs bewiesen werden. In drei Studien - SINGLE, FLAMINGO und ARIA - in denen Dolutegravir + 2 NRTIs gegenüber Efavirenz + NRTIs, gegenüber geboostertem Darunavir + 2 NRTIs und gegenüber geboostertem Atazanavir + 2 NRTIs verglichen wurde, konnte sogar eine Überlegenheit gezeigt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überlegenheit in der SINGLE Studie zu Woche 48 (³⁶Walmsley, et al., 2013) • Überlegenheit in der SINGLE Studie zu Woche 96 und 144 (³⁷Walmsley, et al., 2015) • Überlegenheit in der FLAMINGO Studie zu Woche 48 (³⁸Clotet B, 2014) • Überlegenheit in der FLAMINGO Studie zu Woche 96 (³⁹Molina, et al., 2015) • Überlegenheit in der ARIA Studie bei Frauen zu Woche 48 (⁴⁰Orrell, et al., 2017) • Nicht-Unterlegenheit in der SPRING-2 Studie zu Woche 48 (⁴¹Raffi, et al., 2013) • Nicht-Unterlegenheit in der SPRING-2 Studie zu Woche 96 (⁴²Raffi, et al., 2013) <p>In neuesten Studien konnte sogar die Nicht-Unterlegenheit von Dolutegravir in Kombination mit nur einem weiteren Wirkstoff gegenüber herkömmlichen Regimen mit drei Wirkstoffen bewiesen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-Unterlegenheit von Dolutegravir + Lamivudin in den GEMINI-1 und GEMINI-2 Studien zu Woche 48 (⁴³ViiV, 2018) <p><u>Schlussfolgerung zur Ableitung der ZVT anhand der 4 Kriterien für die nicht-vorbehandelte Population:</u></p>	

Stellungnehmer: ViiV Healthcare GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dolutegravir sollte aus Sicht von ViiV Healthcare die alleinige ZVT für die nicht-vorbehandelte Population sein, weil es alle Kriterien für die Auswahl einer ZVT erfüllt. In der Konsequenz würde die ZVT für nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten lauten:</p> <p>Dolutegravir in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. BMS. Fachinformation Zerit Hartkapseln 2016 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007729>.
2. Gilead. Fachinformation Viread 245mg Filmtabletten 2017 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002647>.
3. Ingelheim B. Fachinformation Viramune 200mg Tabletten 2017 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002647>.
4. BMS. Fachinformation Videx 125mg/200mg/250mg/400mg magensaftresistente Hartkapseln 2016 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/005031>.
5. ViiV. Fachinformation Triumeq 50mg/600mg/300mg Filmtabletten 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020307>.
6. ViiV. Fachinformation Tivicay 10mg/25mg/50mg Filmtabletten 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020003>.
7. ViiV. Fachinformation Telzir 700mg Filmtabletten 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008518>.
8. Janssen. Fachinformation Symtuza 800mg/150mg/200mg/10mg Filmtabletten 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021755>.
9. BMS. Fachinformation Sustiva 600mg Filmtabletten 2017 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008029>.
10. Gilead. Fachinformation Stribild 150mg/150mg/200mg/245mg Filmtabletten 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014689>.
11. BMS. Fachinformation Reyataz 100mg bzw. 150mg bzw. 200mg bzw. 300mg Hartkapseln 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008315>.
12. ViiV. Fachinformation Retrovir 250mg Hartkapseln 2017 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012108>.
13. Janssen. Fachinformation Prezista 75mg/150mg/300mg/600mg Filmtabletten 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011936>.

14. Gilead. Fachinformation Odefsey 200mg/25mg/25mg Filmtabletten 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021120>.
15. ViiV. Fachinformation Kivexa Filmtabletten 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008738>.
16. Abbvie. Fachinformation Kaletra 200mg/50mg Filmtabletten 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/009789>.
17. MSD. Fachinformation Isentress 400mg Filmtabletten 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010718>.
18. Gilead. Fachinformation Genvoya 150mg / 150mg / 200mg / 10mg Filmtabletten 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020875>.
19. ViiV. Fachinformation Epivir 150mg bzw. 300mg Filmtabletten 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007834>.
20. Gilead. Fachinformation Emtriva 200mg Hartkapseln 2016 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008779>.
21. Janssen. Fachinformation Edurant 25mg Filmtabletten 2017 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013490>.
22. Gilead. Fachinformation Descovy Filmtabletten 2018 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021052>.
23. MSD. Fachinformation Crixivan 2016 04.10.2018. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/004918>.
24. Gilead. Fachinformation Biktarvy 50mg/200mg/25mg Filmtabletten 2018 04.10.18. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022067>.
25. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin 2012 10.08.2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf.
26. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil 2012 10.08.2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf.

27. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil 2013 26.10.2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/72/>.

28. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir 2014 10.08.2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf.

29. G-BA. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin 2015 10.08.2015. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf.

30. 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/Tenofovirafenamid 2016 24.10.2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2619/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofovirafenamid_D-206_BAnz.pdf.

31. 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/Tenofovirafenamid 2016 04.10.2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2747/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofovirafenamid_D-228_BAnz.pdf.

32. 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 – Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid 2018 04.10.2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3251/2018-03-16_AM-RL-XII_Darunavir-Kombi_D-321_BAnz.pdf.

33. DAIG. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion 2017 04.10.2018. Available from: <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf>.

34. Society EEAC. Leitlinien Version 9.0 2017 04.10.2018. Available from: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-german.pdf.

35. DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. 30.05.2018 ed. Aidsinfo: DHHS; 2018.
36. Walmsley SL; Antela A; Clumeck N; Duiculescu D; Eberhard A; Gutiérrez F, et al. Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(19): 1807-18.
37. Walmsley S; Baumgarten A; Berenguer J; Felizarta F; Florence E; Khuong-Josses M-A, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*. 2015; 70(5): 515-9.
38. Clotet B FJ, van Lunzen J, Khuong-Josses MA, Antinori A, Dumitru I, Pokrovskiy V, Fehr J, Ortiz R, Saag M, Harris J, Brennan C, Fujiwara T, Min S. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *The Lancet*. 2014; Vol 383.
39. Molina J-M; Clotet B; van Lunzen J; Lazzarin A; Cavassini M; Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. *The lancet HIV*. 2015; 2(4): e127-e36.
40. Orrell C; Hagins DP; Belonosova E; Porteiro N; Walmsley S; Falcó V, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *The Lancet HIV*. 2017; 4(12): e536-e46.
41. Raffi F; Rachlis A; Stellbrink H-J; Hardy WD; Torti C; Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *The Lancet*. 2013; 381(9868): 735-43.
42. Raffi F; Jaeger H; Quiros-Roldan E; Albrecht H; Belonosova E; Gatell JM, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet infectious diseases*. 2013; 13(11): 927-35.
43. ViiV. Non-Inferior Efficacy of Dolutegravir (DTG) Plus Lamivudine (3TC) vs DTG Plus Tenofovir/Emtricitabine (TDF/FTC) Fixed-Dose Combination in Antiretroviral Treatment–Naive Adults With HIV-1 Infection—Week 48 Results From the GEMINI Studies. 22nd International AIDS Conference in Amsterdam: 2018 23.07.2018.

5.3 Stellungnahme: MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	19.10.2018
Stellungnahme zu	Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid, Biktarvy®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung zur Bewertung des Vorgehens des pharmazeutischen Unternehmers zur Ermittlung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation – Vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Seite 117 der IQWiG Nutzenbewertung)</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer kommt bei vorbehandelten Patienten auf eine Anzahl von 55.577 Patienten in der Zielpopulation der GKV. Eigene Berechnungen des IQWiG ergeben eine Zahl von 36.396 Patienten. Der Unterschied beruht auf den Annahmen des IQWiG und der ClinSurv-Resistenzstudie als Referenz, in der bei ca. 34 % der Patienten Resistenzen gegenüber 3TC bzw. 2,4 % gegenüber Tenofovir vorlagen. Die Eigenberechnung des IQWiG ist in der Nutzenbewertung nicht vollständig und transparent dargelegt. Auch das Heranziehen der ClinSurv-Resistenzstudie als Quelle aus dem Jahr 2014 ist vor dem Hintergrund vorangegangener Nutzenbewertungs-Verfahren bei HIV nicht konsistent. Und das, obwohl andere zu beurteilende Fixdosiskombinationen wie z. B. Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (IQWiG Nutzenbewertung zu Symtuza® vom 02.01.2018) auch die beiden Wirkstoffe 3TC und Tenofovir enthielten. Eine konsistente und transparente Vorgehensweise des IQWiG wäre hier zu begrüßen.</p>	<p>Auf Grundlage der Angaben zu den Patientenzahlen vom Robert-Koch-Institut (RKI) geht der pharmazeutische Unternehmer von 69.640 Patientinnen und Patienten mit einer antiretroviraler Therapie (ART) aus. Der pharmazeutische Unternehmer trifft die Annahme, dass 4,9 % der Patientinnen und Patienten Resistenzen gegen INIs aufweisen. (Raltegravir bei 1,4%, Elvitegravir bei 0,9% und Dolutegravir bei 2,6 %). Des Weiteren wird die Annahme getroffen, dass 3,66 % der Patientinnen und Patienten eine Resistenz gegenüber NRTI aufweisen. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 30 ml/min werden ausgeschlossen, da eine Therapie mit Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid in diesem Fall nicht eingeleitet werden soll. Unter der Annahme, dass ca. 87,5 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer ca. 55.600 Patienten für die Gabe von Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid in Betracht. In der vom pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Annahmen zu den Resistenzhäufigkeiten bestehen Unsicherheiten. Des Weiteren ist nicht klar, inwieweit die zugrunde liegenden Populationen zur Resistenzermittlung repräsentativ für die GKV-Zielpopulation sind. Demzufolge stellt die angegebene Patientenzahl eine Überschätzung dar.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 116, Zeilen 20-22	<p>Anmerkung: IQWiG Nutzenbewertung: „Zusammen liegen die Resistenzen gegen NRTIs oder INIs bei 8,38 % unter der Annahme, dass die Resistenzen gegen die beiden Wirkstoffklassen unabhängig voneinander sind.“</p> <p>Der vom IQWiG berechnete Wert für Resistenzen gegen NRTIs und INIs ist mit 8,38 % angegeben. Dabei addiert das IQWiG die Angaben zu Resistenzen gegen INIs (4,9 %) und gegen NRTIs (3,66 %). Die Summe der beiden Werte beträgt jedoch nicht 8,38 %, sondern 8,56 %. Diese Berechnung wurde vom pharmazeutischen Unternehmer selbst nicht durchgeführt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der vom IQWiG berechnete Wert sollte korrigiert werden.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer trifft die Annahme, dass 4,9 % der Patientinnen und Patienten Resistenzen gegen INIs aufweisen. (Raltegravir bei 1,4%, Elvitegravir bei 0,9% und Dolutegravir bei 2,6 %). Des Weiteren wird die Annahme getroffen, dass 3,66 % der Patientinnen und Patienten eine Resistenz gegenüber NRTI aufweisen.</p> <p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

5.4 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	19. Oktober 2018
Stellungnahme zu	Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid / Biktarvy®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.8, Zeilen 15-18</p> <p>S.50, Zeilen 9-14</p> <p>S.55 f., Zeilen 26 ff.</p> <p>S.97 ff., Zeilen 11 ff.</p>	<p><u>Einordnung der vorgelegten Studien GS1844, GS1878 und GS1961 zu antiretroviral vorbehandelten Patienten als nicht nutzenbewertungsrelevant</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene ist eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.</p> <p>In den Studien GS1844, GS1878 und GS1961 zu vorbehandelten Patienten wurde die zVT als Fortführung der bestehenden Therapie (Stay on Baseline Regimen, SBR) umgesetzt. Der G-BA geht von einer adäquaten Operationalisierung der zVT aus, wenn keine Umstellungsindikation aus virologischen, verträglichkeitsbedingten oder sicherheitsrelevanten Gründen besteht.</p> <p>Das IQWiG hält in den Studien GS1844, GS1878 und GS1961 eine Umstellungsindikation für nicht gegeben. Sie wurden daher zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Für Patienten erfasste im HIV-SI zu Baseline erfasste Symptome hätten für den überwiegenden Teil der Patienten nur zu geringfügigen Beeinträchtigungen geführt. Umstellungen der Therapie aufgrund</p>	<p>In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den drei Studien Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Insgesamt ist jedoch fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar. Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen.</p> <p>Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von</p>

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von Nebenwirkungen seien hier nicht unbedingt indiziert. Nur bei sehr beeinträchtigten Patienten sei eine Fortführung der bestehenden Therapie nicht sinnvoll und entspreche nicht der zVT. Dieser Patientenanteil sei aber gering.</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG, geringfügig beeinträchtigende Symptome indizierten keine Umstellungsindikation, erscheint zwar zunächst nachvollziehbar. Allerdings ist im vorliegenden Fall mit Blick auf die Formulierung der zVT die deutliche Betonung des Grundes für ein Therapieversagen zu berücksichtigen. Nebenwirkungen sind dabei ohne nähere Beschreibung hervorgehoben. Es ist daher davon auszugehen, dass mit der Formulierung Nebenwirkungen jeglichen Schweregrades umfasst sein sollen. Bereits im Verfahren zu FTC/RPV/TDF waren Sorgen vor einer möglicherweise auftretenden Langzeitnebenwirkung maßgeblich für die Annahme einer Umstellungsindikation. Tatsächlich erfasste störende Symptome müssten daher noch ein wesentlich stärkeres Indiz für eine Umstellungsindikation darstellen.</p> <p>Im Ergebnis sollten die Studien GS1844, GS1878 und GS1961 zu antiretroviral vorbehandelten Patienten aufgrund der nicht umgesetzten zVT nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden, da in den Studien ein maßgeblicher Anteil der Patienten eine Umstellungsindikation aufweist.</p>	<p>Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>

Stellungnehmer: BPI

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

5.5 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2018
Stellungnahme zu	Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.10.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Biktarvy®) von Gilead Sciences GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Fixkombination Bictegravir / Emtricitabin / Tenofoviralfenamid ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integraselnhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein. Der G-BA hat für (1) therapienaive Patienten Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Für (2) therapieerfahrene Patienten wurde eine individuelle antiretrovirale Therapie bestimmt.</p> <p>Für (1) therapienaive Patienten sieht das IQWiG in seiner Nutzenbewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Hier hätten sich auf Grundlage von zwei randomisierten kontrollierten Studien weder positive noch negative Effekte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für (2) vorbehandelte Patienten (2a) mit Umstellungsindikation sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Nach Aussagen des IQWiG hätten hier keine relevanten Studien vorgelegen. Für (2b) vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation sieht das IQWiG dagegen auf Grundlage von drei randomisierten kontrollierten Studien für Frauen einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen und für Männer den Zusatznutzen als nicht belegt an. In der Gesamtschau hätten sich auf der Seite der negativen Effekte nur für Frauen ein höherer Schaden bei Nebenwirkungen (Harnwegsinfektionen) gegenüber der Fortführung der bisherigen Therapie gezeigt.</p>	
<p>Bewertung der Patientengruppe „vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation“: Unterteilung in Subgruppen bezüglich des Geschlechts ohne hinreichende Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen</p> <p>Das IQWiG unterteilt in seiner Gesamtabwägung der Effekte die Studienpopulation in zwei Subgruppen: vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation – Männer bzw. vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation – Frauen. Begründet wurde dies mit einer festgestellten Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht für den Endpunkt „Harnwegsinfektion“. Die ebenfalls festgestellte Effektmodifikation durch das Merkmal Alter für den Endpunkt „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ wurde vom IQWiG in der Gesamtabwägung ohne jegliche Begründungen nicht berücksichtigt.</p>	<p>In der Gesamtschau liegen für die Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.</p> <p>Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den drei Studien Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen.</p> <p>Für die Patienten ohne Umstellungsindikation lässt sich in der Kategorie Nebenwirkungen auf Ebene einzelner als relevant erachteter Ereignisse für den Endpunkt Harnwegsinfektion (PT) für Frauen sowie für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid feststellen. Insgesamt ist jedoch fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festzustellen ist dabei, dass bei den Schlussfolgerungen des IQWiG die bekannten Limitationen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend gewürdigt wurden. Insgesamt muss die Unterteilung in Subgruppen bezüglich des Geschlechts stark hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese Unterteilung für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa nicht sachgerecht.</p>	<p>Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar. Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen. Da die statistisch signifikanten Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p>
<p>Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht der Feststellung der Zulassungsbehörde und den Vorgaben der AM-NutzenV</p> <p>Die Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen bei vorbehandelten Patientinnen ohne Umstellungsindikation (Hinweis auf einen geringeren Nutzen) widerspricht der Feststellung der Zulassungsbehörde und den Vorgaben der AM-NutzenV.</p> <p>Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Komparator der Zulassungsstudie. Damit verstößt die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens gegen die Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht. Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AM-NutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichs-therapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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

Datum	22.10.2018
Stellungnahme zu	Biktarvy® ®
Stellungnahme von	(Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä) Für den Vorstand: Dr. med. Stefan Christensen Nürnberger Str. 16 10789 Berlin Fon: 030 – 398 01 93 - 0 Fax: 030 – 398 01 93 - 20 Mail: verein@dagnae.de www.dagnae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bictegravir (BIC) ist ein neuer Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI) in der Fixkombination mit Tenofoviralfenamid (TAF) und Emtricitabin (FTC). Eine Boosterung ist nicht notwendig, die tägliche Einmalgabe bei einer Halbwertszeit von 18 Stunden ist möglich - unabhängig von der Nahrungsaufnahme. BIC wird nicht renal eliminiert. Die Wirksamkeit erstreckt sich über eine Reihe von INSTI-Resistenzen, ganz vereinzelt auch gegen Dolutegravir (DTG)-resistente Isolate. Allerdings bestehen vorwiegend Kreuzresistenzen (1).</p> <p>In seiner Nutzenbewertung vom 01.10.2018 sieht das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für BIC/FTC/TAF bei therapienaiven Erwachsenen, die mit HIV infiziert sind, einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Selbiges gilt für vorbehandelte Erwachsene, die mit HIV infiziert sind und für die eine Umstellungsindikation besteht. Bei vorbehandelten Männern, die mit HIV infiziert sind, wird ohne Umstellungsindikation ein Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. Bei vorbehandelten Frauen, die mit HIV infiziert sind, wird ohne Umstellungsindikation ein Hinweis auf einen geringeren Nutzen gesehen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>
<p>Bewertung der dagnä:</p> <p>In zwei Phase-III-Studien wurde BIC gegen Dolutegravir (DTG) getestet. In GS-1489 wurden an therapienaiven Patienten BIC/FTC/TAF mit DTG/3TC/ABC (Triumeq®) verglichen, in GS-1490 mit DTG plus TAF+FTC. In beiden Studien war das BIC-Regime virologisch nach 48 Wochen nicht unterlegen, jeweils 92 % (vs 93 %) und 89 % (vs 93 %) der Patienten erreichten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze. BIC wurde gut vertragen, es gab kaum Abbrüche, darüber hinaus keine einzige</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid wurden die beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien 1489 und 1490 vorgelegt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Resistenz-Mutation (2, 3). Für den Wechsel von geboosterten PIs, Elvitegravir-haltigen Regimen und von Triumeq® auf BIC/FTC/TAF gibt es mehrere große Studien an erfolgreich vorbehandelten Patienten (4, 5). Die Virussuppression blieb unter BIC/FTC/TAF jeweils bestehen, auch in diesen Studien trat keine einzige Resistenz auf. Die Verträglichkeit war gut. Nach der derzeitigen Studienlage ist BIC ein hochwirksamer INSTI mit hoher Resistenzbarriere, bei dem keine Nahrungsrestriktionen bestehen und der im Gegensatz zu einigen anderen Single Tablet Regimens (STRs) ohne Pharmakoenhancer auskommt. Es besteht deshalb ein geringes Interaktionspotential, was in einer zunehmend alternden, komorbiden Patienten-Population als großer Vorteil anzusehen ist.</p> <p>Das in mindestens zwei Zulassungsstudien als Vergleich herangezogene und ebenfalls Booster-freie STR Triumeq® enthält die Kombination aus dem Integrasehemmer DTG, 3TC und ABC. Letztere wird nicht nur durch ein mögliches Abacavir assoziiertes Hypersensitivitätssyndrom kompromittiert (HLA-Typisierung vor Therapie obligat), sondern auch durch eine in verschiedenen Patientenkohorten erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen. Diese Effekte waren allerdings nicht konsistent in allen Untersuchungen nachweisbar. Die zugrundeliegenden ABC-assoziierten, prothrombogenen Pathomechanismen wurden kürzlich in verschiedenen Publikationen beschrieben (6, 7, 8, 9). Den aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien vom November 2017 zufolge sollte der Einsatz von Abacavir bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko „sorgfältig abgewogen werden“ (in den EACS Leitlinien: „mit Vorsicht“) (10). Für DTG mehrten sich in der klinischen Routine überdies die Berichte zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen, die - obgleich zumeist mild, reversibel und meist gut zu kontrollieren - in etwa 5-7 % zum Abbruch der Behandlung mit DTG führen (11, 12). Das zweite derzeit verfügbare, in den Leitlinien noch empfohlene Booster-</p>	<p>Zusatznutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die drei parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien GS-US-1844 (doppelblind), GS-US-1878 (offen) und GS-US-1961 (offen) im Dossier vorgelegt. In den Studien wurde Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid jeweils mit einer Fortführung der bisherigen Therapie verglichen.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass in den Studien überwiegend Patienten eingeschlossen waren, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation (z.B. aufgrund von Nebenwirkungen) der bestehenden Vortherapie vorlag. Somit entspricht für diese Patientinnen und Patienten das Fortführen der bisherigen Therapie im Kontrollarm der Studien GS-US-1844, GS-US-1878 und GS-US-1961 der zweckmäßigen Vergleichstherapie; die Ergebnisse der drei Studien können zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden. Demgegenüber liegen für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Damit ist eine Bewertung des Zusatznutzens für diese Patienten nicht möglich.</p>

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>freie STR Odefsey® - die Kombination aus dem NNRTI Rilpivirin plus TAF+FTC - ist angesichts seiner niedrigen Resistenzbarriere bei hochvirämischen Patienten kontraindiziert. Die Einnahme muss mit einer Mahlzeit erfolgen, um eine ausreichende Resorption zu erreichen - dies ist im Behandlungsalltag für viele Patienten ein Problem. Zudem ist die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren als Komedikation nicht möglich.</p> <p>In seiner Dossierbewertung sieht das IQWiG bei vorbehandelten Frauen ohne Umstellungsindikation einen Hinweis auf einen geringeren Zusatznutzen für BIC/FTC/TAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Begründet wird dieses mit einer erhöhten Rate an Harnwegsinfektionen. Dieser Effekt trat allerdings nur in der Studie 1961 auf, nicht aber in allen anderen Studien mit Therapieumstellungen auf BIC/FTC/TAF oder den BIC/FTC/TAF-Behandlungsarmen bei nicht vorbehandelten HIV-positiven Patientinnen und Patienten. Medizinisch lässt sich ein solcher Effekt nicht rational erklären. BIC/FTC/TAF wird aufgrund der beschriebenen positiven Eigenschaften in Deutschland bereits breit eingesetzt. Auch im klinischen Alltag gibt es bisher keine Hinweise auf einer erhöhten Rate von Harnwegsinfektionen bei Frauen.</p> <p>Zusammengefasst: Unter den gegenwärtig verfügbaren STRs ist Biktarvy® insgesamt eine sehr attraktive Option - sowohl für therapienaive als auch für vorbehandelte Patientinnen und Patienten. BIC/FTC/TAF stellt eine sinnvolle Erweiterung der Möglichkeiten zur antiretroviralen Therapie von HIV-Positiven in Deutschland dar.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

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

Literatur:

1. Hassounah SA, Alikhani A, Oliveira M, et al. Antiviral Activity of Bictegravir and Cabotegravir against Integrase Inhibitor-Resistant SIVmac239 and HIV-1. *Antimicrob Agents Chemother* 2017 Nov 22;61(12).
2. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017, 390(10107):2073-2082.
3. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017 Nov 4;390(10107):2063-20
4. Daar ES, DeJesus E, Ruane P, et al. Efficacy and safety of switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from boosted protease inhibitor-based regimens in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018; 5: e347-e356.
5. Molina JM, Ward D, Brar I, et al. Switching to fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide from dolutegravir plus abacavir and lamivudine in virologically suppressed adults with HIV-1: 48 week results of a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV* 2018; 5: e357-e365.
6. Mallon P, Winston A, Post F et al. Platelet function upon switching to TAF vs continuing ABC: a randomized substudy. Abstract 80, 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2018, Boston.
7. Mallon PW, Maughan RT, Garcia AA, et al. Change in soluble glycoprotein VI (SGPVI) when switching from ABC/3TC to TAF/FTC. Abstract 677LB, 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2018, Boston.
8. O'Halloran JA, Dunne E, Tinago W, et al. Switching from abacavir to tenofovir disoproxil fumarate is associated with rises in soluble glycoprotein VI, suggesting changes in platelet-collagen interactions. *AIDS*. 2018 Apr 24;32(7):861-866.
9. Taylor KA, Rauzi F, Smyth E, et al. Comparative impact of antiretrovirals on human platelet activation. 25th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2018, Abstract 673.
10. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Stand November 2017. <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf>
11. Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, Wyen C. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med*. 2017 Jan;18(1):56-63.72.
12. Yombi JC. Dolutegravir Neuropsychiatric Adverse Events: Specific Drug Effect or Class Effect. *AIDS Rev*. 2018 Jan-Mar;20(1):14-26.

5.7 Stellungnahme: Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.

Datum	22.10.2018
Stellungnahme zu	IQWiG-Bericht Nr. 670 vom 29.09.2018 Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
Stellungnahme von	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Geschäftsstelle: Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg – ICH Grindelallee 35 20146 Hamburg Für den Vorstand der DAIG: Prof. Dr. med. Georg Behrens, Präsident Prof. Dr. Hans-Jürgen Stellbrink, Wissenschaftlicher Sekretär

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anmerkung:	
<p>Wir halten die metanalytische Untersuchung z.B. der Studien 1489 und 1490 aufgrund der Unterschiedlichkeit der Studienarme für problematisch. In der Studie 1489 werden zwei Therapiearme mit jeweils drei unterschiedlichen Medikamenten verglichen. Eines davon ist Bictegravir. Lediglich in der Studie 1490 sind alle Substanzen identisch bis auf den Vergleich von Bictegravir und Dolutegravir.</p> <p>Es zeichnet sich ein wiederkehrendes Vorgehen in der Analyse des IQWiG ab: Werden in der Metaanalyse Unterschiede gefunden, wird bei Heterogenität dieser Ergebnisse ihre Relevanz relativiert bzw. verworfen (Bsp. Abbruch wegen UE in Studie 1489 geringer BIC/FTC/TAF). Finden sich Unterschiede in der Metaanalyse ohne Hinweise auf Heterogenität (Bsp. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts günstiger für BIV/FTC/TAF), wird das System Organ Class „aufgebrochen“, um spezifische Symptome zu finden, für die dann wieder eine Relativierung (Heterogenität der Studien) erfolgen kann. Das bedeutet einerseits, (relativierendes) metaanalyse-orientiertes Vorgehen bei der Entscheidung, welche und wie viele Studien (unterschiedlichen Designs) berücksichtigt werden, andererseits detailorientiertes (relativierendes) Vorgehen auf Ebene von z.B. Nebenwirkungen bzw. SOC. Dass der „Abbruch wegen UE“ und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bzw. Übelkeit“ auch als gleichgerichteter (und damit relevanter) Effekt gesehen werden kann, wird erst gar nicht diskutiert, erscheint aber selbst dem Laien plausibel. Der letzte Schritt der Relativierung erfolgt dann nochmals in der Bewertung (Gesamtschau), dass die Heterogenität der Ergebnisse zwar aus den unterschiedlichen Sockeltherapien resultieren</p>	<p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid wurden die beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien 1489 und 1490 vorgelegt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für den Endpunkt Mortalität wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.</p> <p>In der Kategorie Morbidität wurde im Endpunkt „Symptomatik gemessen mit dem HIV-Symptom-Index“ ein statistisch signifikanter Vorteil gesehen.</p> <p>Für den Endpunkt CD4-Zellzahl zeigt sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. Eine klinische Relevanz für diese beiden Unterschiede kann nicht abgeleitet werden.</p> <p>Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt. In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für den Endpunkt SUE in Studie 1489 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Studie 1490 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid. Für die Endpunkte schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Kategorie Nebenwirkungen lässt sich auf Ebene einzelner als relevant</p>

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>könnte, sich aber keine „eindeutigen Vor- oder Nachteile“ für BIC/FTC/TAF zeigen, und deshalb die Sockeltherapien unberücksichtigt bleiben können. Wie sollen sich den Unterschiede zeigen, wenn sie in den Analyseschritten vorher relativiert werden und die möglichen Gründe für die Unterschiede am Ende mit dem Argument ignoriert werden, dass keine Unterschiede zu finden sind? Wir möchten mit diesen Kommentare keine Beurteilung der Substanz BIC/FTC/TAF vornehmen oder uns die Einschätzung des IQWiG oder des pU zu Eigen machen, sondern lediglich auf die offenbaren und nicht immer objektiven Spielräume in der Vorgehensweise der Datenanalyse des IQWiG hinweisen.</p> <p>Die Bewertung eines möglichen Zusatznutzens oder eines möglichen geringen Nutzens, bei dem im Einzelfall auch mal die Länge der Harnröhre eine Rolle spielen mag (vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation), liegt beim G-BA wohl auch in diesem Verfahren in besten Händen. So ist jedenfalls unsere Erfahrung.</p>	<p>erachteter Ereignisse für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC), maßgeblich bedingt durch den Endpunkt Übelkeit (PT), sowie den Endpunkt „Infektionen der oberen Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (SOC), wurde in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid festgestellt. Für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) und Schmerzen in einer Extremität (PT) zeigte sich metaanalytisch ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. In der Kategorie Nebenwirkungen kann insgesamt weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid abgeleitet werden. Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche AIDS-Gesellschaft

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoffkombination
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. November 2018
von 14.15 Uhr bis 15.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dransfeld
Herr Frerichs
Frau Dr. Heinzkill

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

Frau Gröbener
Frau Dr. Steck

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

Frau Bode
Frau Dymek

Angemeldeter Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton

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

Herr Prof. Dr. Behrens

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

Herr Dr. Christensen

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Stellungnahmeverfahren zur Nutzungsbewertung von Biktarvy. Die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September dieses Jahres ist Basis des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Gilead, zum anderen die Deutsche AIDS-Gesellschaft, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V., ViiV Healthcare, MSD SHARP & DOHME, der Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Gilead müsste Frau Dransfeld anwesend sein; sie habe ich gesehen. Herr Frerichs? – Jawohl. Frau Dr. Heinzkill? – Sie ist auch anwesend. Weiterhin müsste Herr Prof. Behrens von der Deutschen AIDS-Gesellschaft anwesend sein. – Jawohl. Herr Dr. Christensen von der dagnä ist ebenfalls anwesend. Wir führen die Diskussion, die wir vor zwei Wochen geführt haben, nachher noch einmal mit einem leicht geänderten Zungenschlag; das ist spannend. Für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie müsste Herr Anton anwesend sein. – Jawohl. Herr Rasch und Herr Werner für den vfa sind ebenfalls noch anwesend. Für MSD sind Frau Gröbener und Frau Dr. Steck da – ja –, für ViiV Frau Bode und Frau Dymek – jawohl.

Wenn niemand mehr anwesend ist, der nicht aufgerufen wurde, würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend zu der Dossierbewertung und zu den wesentlichen Punkten seiner Stellungnahme auszuführen. Wir werden uns dann mit der Fragestellung befassen müssen – deshalb habe ich auf die Diskussion vor 14 Tagen verwiesen –, wie die Relevanz für vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation in der Versorgung ist. Dann werden wir uns über das Sicherheitsprofil der Dreifachkombination unterhalten müssen, insbesondere hinsichtlich der aufgetretenen Harnwegsinfektionen. Das sind nur zwei Punkte. Wir können selbstverständlich über alles andere ebenfalls diskutieren. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Frerichs.

Herr Frerichs (Gilead): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Einleitung. Zunächst möchte ich uns kurz vorstellen: Rechts neben mir sitzt Frau Sabine Dransfeld. Frau Dransfeld ist bei uns in der Abteilung Market Access für die Bereiche HIV und Lebererkrankungen verantwortlich. Neben mir sitzt Frau Dr. Marion Heinzkill. Sie leitet die medizinisch-wissenschaftliche Abteilung im Bereich HIV. Mein Name ist Dennis Frerichs. Ich bin seit Kurzem Nachfolger von Herrn Nowotsch als Geschäftsführer der deutschen Niederlassung von Gilead.

Wir sind heute hier, um mit Biktarvy ein neues Präparat zur Behandlung der HIV-Infektion zu besprechen. Biktarvy ist die Kombination aus dem NRTI-Backbone Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid und dem neuen Integrase-Inhibitor Bictegravir. Über den Backbone Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid haben Sie in diesem Gremium bereits mehrfach gesprochen. Dieser steht den Patienten bereits in Form von vier Fixkombinationen mit unterschiedlichen Kombinationspartnern zur Verfügung und wird in der klinischen Praxis bereits breit eingesetzt.

Neu ist der Integrase-Inhibitor Bictegravir. Bictegravir weist im Vergleich zu anderen Integrase-Inhibitoren eine optimierte biochemische Struktur auf. Aus dieser Struktur ergeben sich nicht nur eine günstige Pharmakokinetik mit langen Halbwertszeiten, sondern vor allem ein verbessertes Resistenzprofil und eine potenziell verbesserte virologische Wirksamkeit. Zudem ist Bictegravir sehr gut verträglich. Dies belegen nicht nur die klinischen Studien, sondern zeigen auch die ersten Erfahrungen in der klinischen Praxis.

Herr Prof. Hecken, wenn Sie damit einverstanden sind, würde ich an dieser Stelle an Frau Dransfeld übergeben, um nunmehr Details aus der Nutzenbewertung zu beleuchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Selbstverständlich. Frau Dransfeld, vielleicht können Sie auch noch etwas zu den nachgereichten Daten sagen, Stand des Datenschnitts zu Woche 96, damit wir das hier auch allgemein einführen. – Bitte schön.

Frau Dransfeld (Gilead): Von meiner Seite ebenfalls ganz herzlichen Dank. Tatsächlich würde ich gern mit der Population der nicht vorbehandelten Patienten beginnen. Für die nicht vorbehandelten Patienten liegen für die Kombination aus Bictegravir, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamid, kurz BFTAF, zwei Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. In der Studie 1489 wird BFTAF mit der Kombination aus Abacavir, 3TC und Dolutegravir verglichen, also mit einer vollständig anderen Substanzkombination. In der Studie 1490 wird BFTAF mit der Kombination aus F/TAF und Dolutegravir verglichen. De facto erfolgt hier also ein Vergleich zwischen den beiden Integrase-Inhibitoren Bictegravir und Dolutegravir.

Aufgrund der klinischen Heterogenität in Bezug auf die Backbones haben wir die Studien im Dossier einzeln vorgelegt und dann für die Nutzenbewertung gegenübergestellt. Das IQWiG hat die beiden Studien metanalytisch und dann bei den entsprechenden Endpunkten auf die Heterogenität verwiesen. Das ist sicherlich beides nachvollziehbar.

Wir hatten mit dem Dossier die 48-Wochen-Daten vorgelegt und konnten nun mit der Stellungnahme die 96-Wochen-Daten nachreichen, die ich im Folgenden kurz zusammenfassen kann. Das ist sehr kurz, weil die 96-Wochen-Daten im Wesentlichen die 48-Wochen-Daten bestätigen. – Vorteile von BFTAF zeigen sich insbesondere in der Studie 1489, also im Vergleich zu der Kombination aus Abacavir, 3TC und Dolutegravir. Sie sind zu Woche 96 im Wesentlichen erhalten geblieben. Auch in der Studie 1490 gab es keine wesentlichen Veränderungen. Dasselbe gilt für die Subgruppenanalysen. Da gab es zwar erwartungsgemäß noch neue Ergebnisse, dies aber im Wesentlichen entweder in Subgruppen, die wir nicht als fazitrelevant erachtet haben, beispielsweise die Region, oder aber bei Endpunkten, die wir nicht eingeschlossen haben, zum Beispiel Halsentzündungen, Husten oder Ähnliches.

Zusammengefasst zeigen sich nach wie vor Vorteile im Hinblick auf das gastrointestinale und das psychiatrische Nebenwirkungsprofil, also zum einen in der Systemorganklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes einschließlich PT Übelkeit; zum anderen war es im psychiatrischen Bereich das PT Angst. Es gab noch einen Vorteil zu Woche 48 beim Hautausschlag, der zu Woche 96 verlorengegangen ist. Neu hinzugekommen ist ein Vorteil im PT Schlafstörungen. Das deckt sich relativ gut mit dem Profil, das bereits aus der klinischen Praxis für die Vergleichstherapie bekannt ist. Entsprechend leiten wir aus den Vorteilen von

BFTAF im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei den nicht vorbehandelten Patienten weiterhin einen geringen Zusatznutzen ab, einen Hinweis.

Das wäre es zu den nicht vorbehandelten Patienten schon gewesen. Ich würde gern gleich zu den vorbehandelten Patienten weitergehen und dazu zwei Aspekte diskutieren. Den einen haben Sie in der Einleitung gerade angesprochen, nämlich die Nutzenbewertungsrelevanz oder eben Nichtnutzenbewertungsrelevanz der Studien, die wir vorgelegt haben; zum anderen geht es um das Thema Harnwegsinfektion.

Das Studiendesign im Vergleich zur Fortführung der bestehenden Therapie haben wir hier schon vielfach und vor allen Dingen intensiv besprochen. Insofern würde ich den Punkt an dieser Stelle kurz auf- und anschließend gern gleich wieder zumachen. Noch einmal zu dem Studiendesign: Das wichtigste Ziel in der HIV-Therapie ist immer die virologische Suppression bei den HIV-Patienten. Wird also ein virologisch supprimierter Patient, obwohl das primäre Therapieziel schon erreicht wurde, aus welchen Gründen auch immer umgestellt, so muss nachgewiesen und sichergestellt sein, dass die virologische Suppression unter dem neuen Regime mindestens genauso gut ist wie unter dem alten. Genau diese Fragestellung wird in den Studien untersucht, nicht mehr und nicht weniger. Für die Bewertung des Nebenwirkungsprofils sind die Studien tatsächlich weder ausgelegt noch geeignet. Damit sind die Studien – man muss es ganz klar sagen – für die Nutzenbewertung nicht wirklich geeignet.

Um auf die Diskussion von vor zwei Wochen zurückzukommen, ob die Studien deshalb überflüssig sind: Nein, das sind sie sicherlich nicht, weil der Nachweis der virologischen Nichtunterlegenheit für die klinische Praxis hochrelevant ist. Warum setzt man die Studie bei virologisch supprimierten Patienten nicht einfach anders auf? Weil genau diese Studie in diesem Studiendesign von der FDA gefordert wird. Die EMA macht es mittlerweile anders. Sie fordert in dieser Population der virologisch supprimierten Patienten gar keine expliziten Studien mehr, weil sie die Daten von den nicht vorbehandelten Patienten schlichtweg extrapoliert. Für die Nutzenbewertung sind die Studien aber, wie gesagt, schlussendlich nicht wirklich geeignet, und von daher ist das der Grund dafür, dass dies ein steter Quell für Diskussionen ist.

Die Fragestellung, die wir hier noch gern diskutieren würden, ist die Nutzenbewertungsrelevanz der für BFTAF vorgelegten Studien 1844, 1878 und 1961. Das sind drei Studien, in denen jeweils BFTAF mit der Fortführung der bestehenden Therapie verglichen wurde. Dabei wurde von unterschiedlichen Regimen umgestellt, in der Studie 1844 von Dolutegravir/Abacavir/3TC, in der Studie 1878 von Proteasehemmer-basierten Regimen und in der Studie 1961 von ganz unterschiedlichen Substanzkombinationen. Dabei ist die Besonderheit, dass die Studie 1961 eine reine Frauenstudie ist.

Die Fortführung der bestehenden Therapie ist dann eine adäquate Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der individuellen antiretroviralen Therapie, wenn bei den Patienten keine Umstellungsindikation vorliegt. Zunächst kann man sicherlich davon ausgehen, dass Patienten, die in solche Studien eingeschlossen werden, ganz generell keine Umstellungsindikation haben; denn ansonsten wäre es sehr fragwürdig und sicherlich auch ethisch nicht vertretbar, wenn man diese Patienten in eine Studie mit einer fünfzigprozentigen Wahrscheinlichkeit einschließen würde, dass sie genau diese Therapie weiterhin nehmen müssen. Die Studien wären somit grundsätzlich als nutzenbewertungsrelevant einzustufen.

Allerdings kann man das natürlich auch umdrehen. Das heißt, man könnte den Patienten, die an einer solchen Studie teilnehmen, sagen, dass schon der Einschluss in die Studie bzw. die Teilnahmebereitschaft per se eine Umstellungsindikation darstellt; denn bei einem Patienten, der bei einer derartigen Studie mitmacht, ist sicher zumindest ein Interesse an, wenn nicht gar der Wunsch nach einer Umstellung vorhanden. Damit wären die Studien wegen vorliegendem Patientenwunsches nicht nutzenbewertungsrelevant.

Ein weiterer Punkt kommt für die Studien 1844 und 1878 hinzu. In beiden Studien wurde der HRV-Symptom-Index erhoben. Da werden Patienten nach 20 Einzelitems gefragt, ob sie dieses Symptom haben, und falls sie es haben, wird erfragt, ob es stört, ob es ein wenig stört oder ob es extrem stört. Für die Studien 1844 und 1878 liegen Baseline-Daten für den HRV-Symptom-Index vor, die besagen, dass etwa 35 % der Patienten zu Beginn der Therapie als störend empfundene Symptome und damit im Grunde Nebenwirkungen aufweisen.

Das IQWiG sagt in der Bewertung, dass die Symptome zumeist nur geringfügig störend waren und damit vermutlich keine Umstellung indizieren. Das ist völlig nachvollziehbar. Wenn man sich allerdings formal auf den Wortlaut der zVT bezieht, so werden dort Nebenwirkungen als Umstellungsindikation explizit genannt, und zwar ohne das in irgendeiner Form zu beschreiben oder zu quantifizieren. Insofern umfasst der Wortlaut der zVT eigentlich alle Nebenwirkungen.

Im Verfahren vor einigen Jahren zu FTC, also Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil, wurde bereits die Sorge vor Langzeitnebenwirkungen als Umstellungswunsch interpretiert. Auch dies ist nachvollziehbar, obwohl die Patienten zu diesem Zeitpunkt eigentlich gar keine Symptome aufwiesen und schlussendlich „nur“ die Sorge vor Langzeitnebenwirkungen hatten. Auch das galt als Umstellungsindikation. Insofern ist ein tatsächlich störendes Symptom nach unserer Auffassung sicherlich ein noch wesentlich stärkeres Indiz. Deshalb sind wir zu der Auffassung gekommen, dass die Studien nicht nutzenbewertungsrelevant sind, haben sie im Dossier vollumfänglich dargestellt, damit die Daten vorhanden sind, haben aber keinen Zusatznutzen abgeleitet.

An dieser Stelle möchte ich betonen: Selbst wenn wir die Studien als nutzenbewertungsrelevant gesehen hätten, hätten wir auch keinen Zusatznutzen abgeleitet. Insofern ist das vielleicht sogar eine eher theoretische Diskussion.

Zum zweiten Thema, den Harnwegsinfektionen: Es gab in der Metaanalyse der drei Studien eine Infektmodifikation durch Geschlecht. In der Analyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei den Frauen, aus dem das IQWiG einen geringeren Nutzen für diese Population, also vorbehandelte Frauen ohne Umstellungsindikation, abgeleitet hat.

Dazu würde ich gern auf drei Punkte abheben, zuerst auf die grundsätzliche Einordnung von Harnwegsinfektionen als spezifisches UE oder UE von Interesse. Harnwegsinfektionen stehen weder in Zusammenhang mit der HIV-Infektion noch mit den in den Studien eingesetzten oder auch sonstigen antiretroviralen Substanzen. Es gibt tatsächlich keine HIV-Fachinformation, in der Harnwegsinfektionen im Abschnitt 4.8 als Nebenwirkung oder auch eine potenziell vorhandene Assoziation benannt wurden. Man kann bei einer höheren Rate an Infektionen immer postulieren, dass da etwas mit dem Immunstatus nicht stimmt. Auch das kann man hier ausschließen, weil die Patienten, die in die Studien eingeschlossen wurden, alle erfolgreich behandelt und virologisch supprimiert waren. Sie hatten eine CD4-Zellzahl von ungefähr 700. Der PT Harnwegsinfektion wurde auch in den früheren Nutzenbewertungsverfahren nicht

eingeschlossen. Wir sehen die Harnwegsinfektionen auch hier nicht als spezifisches UE von Interesse.

Das zweite Thema ist das generelle Subgruppenmerkmal Geschlecht. Es gibt bei HIV-Infektion und antiretroviraler Therapie zwar durchaus ganz allgemeine geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen haben eine etwas niedrigere Viruslast und etwas niedrigere Ansprechraten. Allerdings sind die Unterschiede in der Regel geschlechtsspezifisch, aber nicht in irgendeiner Form substanzspezifisch. Genauso bewerten wir die Harnwegsinfektionen. Frauen haben rein anatomisch gesehen ein höheres Risiko für Harnwegsinfektionen als Männer. Aber auch das ist ein allgemeiner geschlechtsspezifischer Unterschied und kein substanzspezifischer. Tatsächliche Effektmodifikationen durch Geschlecht sind im Bereich HIV nicht wirklich plausibel und erscheinen unserer Auffassung nach grundsätzlich fraglich.

Abschließend noch einmal ganz kurz zur Einordnung des Ergebnisses: Ganz allgemein liegt die Inzidenz von Harnwegsinfektionen bei Frauen bei ungefähr 9 %, und sie nimmt mit zunehmendem Alter weiter zu. In der Metaanalyse lag die Inzidenz bei den 48-Wochen-Daten bei einer Ereignisrate von 7,9 % unter BFTAF genau in dieser Größenordnung, während die Inzidenz im Vergleichsarm mit 1,9 % ungewöhnlich niedrig war. Nur in der im Übrigen einzigen verblindeten Studie 1844 waren die Ergebnisse mit 8,6 % für BFTAF und 6,9 % für den Vergleichsarm vergleichbar und in der zu erwartenden Größenordnung.

Wenn man in eine weitere Subgruppenanalyse schaut, nämlich nach dem Subgruppenmerkmal Rasse, zeigt sich, dass die Harnwegsinfektionen primär bei den nichtkaukasischen Patientinnen aufgetreten sind. Für einen solchen Blick bietet sich insbesondere die Studie 1961 an, weil man hier nicht die Subgruppe der Subgruppe hat, da per se nur Frauen eingeschlossen wurden. Bei den kaukasischen Frauen trat tatsächlich keine einzige Harnwegsinfektion auf. Alle 16 Ereignisse waren in der nichtkaukasischen Subpopulation, wobei ich auch das für einen Artefakt halte. Insofern wäre hier aber grundsätzlich die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext infrage zu stellen.

Außerdem ergibt es sicherlich Sinn – nicht im Sinne eines Cross-Study-Vergleichs, aber im Sinne der Plausibilität –, sich einmal die Studien zu den nicht vorbehandelten Patienten anzusehen und zu schauen, wie die Inzidenzen dort liegen und ob es dort Auffälligkeiten gibt. Dort zeigt sich tatsächlich nichts. Das Folgende bezieht sich auf die Ereignisraten zu Woche 96, also nach dem doppelten Zeitraum. In dieser Population der Frauen zeigen sich Harnwegsinfektionen bei 10,1 % unter BFTAF und bei 11,4 % in den Vergleichsarmen. Vor diesem Hintergrund gehen wir davon aus, dass der Nachteil bei den Harnwegsinfektionen in dieser Gruppe tatsächlich ein Artefakt und damit nicht patientenrelevant ist. Wir kommen schlussendlich zu der Bewertung: kein Zusatznutzen für die vorbehandelten Patienten. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich würde einmal mit den vorbehandelten Patientinnen und Patienten beginnen, weil das der zweite Teil Ihrer Darstellung war, sodass man diese Gruppen einmal getrennt diskutiert, weil es aus meiner Sicht ganz unterschiedliche Fragen zu den von Ihnen im Dossier und auch mit der Stellungnahme vorgelegten Daten gibt.

Sie haben gerade hinsichtlich der vorbehandelten Patienten beschrieben, wie die Studienlage mit den drei Wirkstoffen ist. Wir hatten – Sie sagten es in der Einleitung, Herr Hecken – schon

mehrfach die Diskussion, ob das eine relevante Fragestellung ist. Wenn es eine relevante Fragestellung ist, dann sind auch die Studien relevant. Aber die Frage ist nicht, ob die Studien primär relevant sind, sondern erst einmal, ob die Fragestellung eine relevante ist.

Wir sind jetzt erst einmal in der Situation, dass in den letzten Bewertungen des G-BA diese Fragestellung als relevant dargestellt wurde. Sie haben beschrieben, dass Sie drei Studien haben. In zwei dieser Studien hatten die Patientinnen und Patienten zu einem gewissen Anteil Nebenwirkungen, aber, wie Sie eben richtig beschrieben haben, zum ganz überwiegenden Teil solche Nebenwirkungen, die nicht oder nur minimal störend waren. Die wenigsten Patienten haben angegeben, dass es sie tatsächlich stört oder stark stört. Insofern wäre es aus einer Betrachtung, wie ansonsten mit Studien umgegangen wird, durchaus sinnvoll, diese Studien einzuschließen. Abgesehen davon haben Sie eine dritte Studie, in der Sie solche Untersuchungen gar nicht haben. Das heißt, mindestens diese dritte Studie mit den Frauen wäre in dieser Fragestellung relevant. Das, was Sie beschrieben haben, bezog sich ja nur auf die anderen beiden Studien.

Ungeachtet dessen sind Sie, wenn Sie so argumentieren, natürlich trotzdem in der Lage, eine entsprechende Analyse der relevanten Teilpopulation auszurechnen. Dann wäre Ihr Dossier unvollständig. Sie hätten von den Studien, die Sie selbst durchgeführt haben, zu denen Sie Daten haben und zu denen Sie auch in großem Umfang Zusatzanalysen vorgelegt haben, nämlich Subgruppenanalysen, die Teilpopulation der von Ihnen als 65 % beschriebenen therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten vorlegen können, die solche Nebenwirkungen nicht angeben. Insofern beißt sich die Argumentation ein wenig. Aus unserer Sicht sind diese Studien relevant und können auch so verwertet werden. Da muss man sich mit den Ergebnissen auseinandersetzen.

Was man in diesen Studien sieht, ist der Unterschied in Bezug auf den Harnwegsinfekt als Nachteil. Wir haben die Situation, dass es schon öfter in den Verfahren auf das Geschlecht bezogene Subgruppenmerkmale bzw. Effektmodifikationen gab. Dann wurde immer wieder einmal gefragt, ob das plausibel ist. Mit der Plausibilität ist es ein wenig problematisch. Aber hier haben wir die besondere Situation, dass es gerade bei Harnwegsinfektionen aufgrund des höheren Basisrisikos plausibel ist, dass dort möglicherweise ein solcher negativer Effekt identifiziert wird, weil Sie nur bei einem solchen hohen Basisrisiko in der Lage sind, einen entsprechenden Unterschied zu sehen. Das muss nicht der Anlass sein, dass das schon für das neue Arzneimittel bekannt ist; denn diese Daten liegen jetzt vor, um das zu untersuchen. Aber eine medizinische Plausibilität aufgrund des höheren Basisrisikos gibt es natürlich. Es ist in den Studien konsistent, dass Sie das über den Nachteil für die Frauen sehen.

Sie haben beschrieben, dass dieses PT Harnwegsinfektion in den bisherigen Verfahren nicht eingeschlossen worden wäre. Das ist nicht richtig. Wenn Sie sich die Darstellung der unerwünschten Ereignisse anschauen, sehen Sie im Anhang immer auch die Auflistung derjenigen unerwünschten Ereignisse, zu denen es keine relevanten Unterschiede gibt. Das ist bei diesem Verfahren nicht anders. In den bisherigen Verfahren gibt es eben keinen relevanten Unterschied zwischen den untersuchten Therapien. Das ist aber etwas anderes, als dies grundsätzlich nicht betrachtet zu haben. Insofern haben wir bei den vorbehandelten Patientinnen und Patienten die Situation, dass wir diese relevanten Studien haben.

Wenn Sie argumentieren, es wären weniger, dann hätte man entsprechende Analysen vorlegen sollen und müssen. Mindestens eine Studie, nämlich die bei Frauen – das ist auch

die ausschlaggebende für die Gesamtaussage –, ist nicht von dem Argument erfasst, das Sie für die Irrelevanz der Studien angeführt haben. Insofern habe ich weder in Ihren Stellungnahmen noch jetzt in den Ausführungen Argumente konstatiert, die diese Studien irrelevant machen, abgesehen von der Fragestellung, die man aber ganz grundsätzlich unabhängig von Ihrem Verfahren immer wieder diskutiert, ob das überhaupt eine relevante Fragestellung ist.

Ich komme damit schon zu den nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten. Für die Relevanz der Daten ist das sicherlich die entscheidendere Fragestellung. Sie haben nunmehr die 96-Wochen-Daten vorgelegt. Das muss man sich sicherlich anschauen. Es gibt jetzt den zweiten Datenschnitt. Aus den Daten, die Sie vorgelegt haben, war ersichtlich, dass sie erst im Laufe des Verfahrens aufgetreten sind, also im Dossier nicht vorgelegt werden konnten. Sie haben in Ihren Ausführungen ausschließlich positive Effekte betont.

Sie haben natürlich auch negative Effekte. Man muss sich jetzt anschauen, was sich in den 96-Wochen-Daten zeigt; denn gegenüber der einen Studie haben Sie vereinzelt positive Ergebnisse – Sie haben das beschrieben –, zum Beispiel bei Übelkeit. Sie haben aber gegenüber der anderen Studie mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für Ihre Therapie. Sie haben Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse.

Deshalb sind wir in der Gesamtschau dazu gekommen, dass man in der Gesamtheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – das ist das, wogegen Sie sich ja untersucht haben und dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgt sind – keinen ausschlaggebenden Vor- oder Nachteil sieht. Das ist übrigens unabhängig davon, ob man diese Studie metaanalytisch zusammenfasst oder nicht. Die Metaanalyse zeigt kein anderes Ergebnis bei den homogenen Ergebnissen, und bei den heterogenen Ergebnissen muss man sich die Studien separat anschauen. Ich glaube, dass man das Thema, ob eine Metaanalyse angezeigt ist oder nicht, gar nicht lange diskutieren muss.

Was man allerdings durchaus diskutieren muss, weil das in Ihrem Dossier nicht vorhanden war, und dies, obwohl wir es in unserer Bewertung erwähnt haben und obwohl es in mehreren Verfahren bereits vorlag und Sie eigentlich wissen müssten, dass die Daten für diese Verfahren für den G-BA relevant sind, ist der Fakt, dass der Gesamtscore zu dem HIV-Symptom-Index nicht vorgelegt wurde. Sie haben beschrieben, das sei in den Studien halt nicht gemacht worden. – Das ist kein Argument; Sie haben ja die Daten. Sie haben in großem Umfang zu diesen Studien eigene Analysen durchgeführt. Sie haben Responderanalysen durchgeführt, die übrigens gar keine Responderanalysen sind – das erkläre ich gleich –, die nicht geplant waren, die ein nicht valides, nicht validiertes post-hoc-beliebiges Kriterium angewandt haben. Aber stattdessen hätten Sie selbstverständlich eine Analyse zu dem Gesamtindex machen und spätestens mit der Stellungnahme vorlegen können und sollen; denn er wurde in mehreren Verfahren verwendet, ganz unabhängig davon, ob Sie das für relevant halten oder nicht. Es geht hier nicht darum, dass Sie die Daten vorlegen, die Sie relevant finden, sondern um die Daten, die für das Verfahren relevant sind. Dazu gleich meine Frage: Warum haben Sie sie nicht vorgelegt?

Nur noch zur Ergänzung: Warum sind das keine Responderanalysen? Sie haben mit dem, was Sie gemacht haben, nicht eine Response über eine Skala gemessen, sondern Sie haben die Skala dichotomisiert. Durch Ihr Vorgehen sind Sie von einer Fünf-Item-Skala auf eine Zwei-Item-Skala gegangen, und das ist nicht wirklich eine Responderanalyse, sondern eine

Veränderung der Skala und der Skaleneigenschaften. Das ist selbstverständlich nicht valide, unabhängig davon, wie Sie vorgegangen sind, post hoc oder vorgeplant; Sie haben es post hoc gemacht. Meine konkrete Frage ist jetzt: Warum liegen diese Daten auch mit den Stellungnahmen nicht vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Das war viel zum Mitschreiben, Frau Dransfeld; bitte.

Frau Dransfeld (Gilead): Ich hoffe, ich habe alles notiert. Sonst müssten wir gleich nachhaken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser vergisst nichts. Der fragt nach.

Frau Dransfeld (Gilead): Oh, ich weiß. – Zunächst ist meine Notiz: Umstellungswunsch im Studiendesign. Worauf wollte ich hinaus? Sie haben gesagt, die Baseline-Daten zum HIV-Symptom-Index haben wir nur für die Studien 1844 und 1878. Das ist richtig. Ich habe aber generell vorab gesagt, dass bei diesen Studien, in die sich Patienten in dem Wissen einschließen lassen, dass sie mit einer fünfzigprozentigen Wahrscheinlichkeit auf eine neue Therapie umgestellt werden, per se davon auszugehen ist, dass die Patienten zumindest das Interesse oder sogar tatsächlichen Umstellungswunsch haben. Das betrifft die Studie 1961 ebenso wie die Studien 1878 und 1844.

Zur Plausibilität von Harnwegsinfektionen; das war Ihr zweiter Punkt: Es ist absolut richtig, Frauen haben ein erhöhtes Basisrisiko. Das ist ein geschlechtsspezifischer Unterschied, der ganz klar anatomisch bedingt vorhanden ist, der aber unserer Auffassung nach nicht substanzspezifisch ist.

Zum Beleg: Wenn man sagt, die Studien reichen nicht aus, kann man zur Überprüfung der Plausibilität einen Blick in die anderen Studiensätze werfen, und wenn ich tatsächlich in allen Studiensätzen nichts sehe – Es ist auch nicht richtig, dass das in allen drei Studien vorgelegen hat. Wie beschrieben, gab es zum einen in der Studie 1844 bei kleinen Patientenzahlen relativ ähnliche Ereignisraten. Die Studie 1878 war ein kompletter Outliner. Allerdings sind wir bei 50 Patientinnen pro Arm bei sechs Ereignissen versus null Ereignisse. Wie gerade beschrieben, traten die Ereignisse in der Studie 1961 allesamt in der nichtkaukasischen Population auf. Natürlich ist plausibel, dass Frauen mehr Harnwegsinfektionen haben als Männer. Aber unserer Auffassung nach ist nicht plausibel, dass Frauen unter BFTAF mehr Harnwegsinfektionen haben als Frauen unter anderer Therapie.

Zum Zweiten komme ich zu dem Punkt der nicht vorbehandelten Patienten: Ja, es gibt in der Studie 1490 einen statistisch signifikanten Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Um das zu korrigieren: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse sind in der Studie 1490 sowohl zu Woche 48 als auch zu Woche 96 statistisch nicht unterschiedlich. Das sind im Grunde identische Ereignisraten. Da sehen wir tatsächlich einen Vorteil in der Studie 1489.

Bei den SUEs liegen, wie wir auch mit der Stellungnahme ausgeführt haben, die Ereignisraten in der Studie 1490 bei 17 % versus rund 10 %, in der Studie 1489 mit leicht umgekehrter Effektrichtung bei ungefähr 11 % unter BFTAF und bei 12 % unter der Vergleichstherapie. Wir haben uns daraufhin die Einzelereignisse angeschaut und festgestellt, dass sich darin

überhaupt keine Clusterung, überhaupt kein Hinweis auf irgendetwas zeigt. Das häufigste Ereignis von allen unter BFTAF war Cellulitis. Das haben wir in diesem Gremium schon öfter diskutiert. Das ist eine Hauterkrankung, hervorgerufen entweder durch Streptokokken oder durch Staphylococcus aureus, mit ganz klar umschriebenen Risikofaktoren, unter anderem Immunsystem, aber auch Hautläsionen usw., nach denen hier allesamt nicht stratifiziert wurde. Das war tatsächlich das häufigste Ereignis mit einer Ereignisrate von sechs. Alle anderen Ereignisse traten bei maximal drei, zumeist aber zwei oder nur einem Patienten auf. Insofern sehen wir dies als eine Kumulation einzelner numerischer Ereignisse, die am Ende statistisch signifikant sind, haben das aber als nicht fazitrelevant bewertet. Wie gesagt, das war der Nachteil.

Zum dritten Punkt, dem HIV-Symptom-Index, und da zu der letzten Frage: In dem Verfahren vor 14 Tagen, in dem der Hersteller eine kontinuierliche Analyse vorgelegt hat, wurde nach Responderanalysen gefragt. Insofern bin ich etwas verwundert.

Warum haben wir nur die Einzelitems vorgelegt? Wir haben uns an dem Studienbericht orientiert, aber auch an unserer Auffassung von Sinnhaftigkeit. Auch die Autorin des HIV-Symptom-Index weist darauf hin, dass hier primär die Einzelitems angeschaut werden sollten, die extrem unterschiedlich sind, auch im Hinblick auf ihre Patientenrelevanz. Von daher haben wir nicht die gesamte Analyse vorgelegt, sondern die Einzelitems vollumfänglich durchanalysiert, wobei ich durchaus sehe, dass die kontinuierliche Analyse tatsächlich gar nichts zeigt. Ich würde – das ist natürlich ein Postulat – zu bezweifeln wagen, dass dabei etwas herausgekommen wäre. Aber eine kurze Antwort auf Ihre Frage: Das ist unserer Auffassung nach nicht sinnvoll und daher auch nicht vorgeplant.

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

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht zu dem Letzten mit „vorgeplant“: Das waren Ihre Dichotomisierungen der Skala auch nicht. Das ist also kein Argument. Nur, damit es nicht falsch stehenbleibt; das kann jeder im Wortprotokoll nachlesen.

Sie haben auf die Sitzung vor zwei Wochen hingewiesen. Da wurde tatsächlich darüber gesprochen, weil argumentiert worden war, dass es einen Unterschied in der standardisierten Mittelwertsdifferenz gibt, der nicht relevant ist. Es wurde darüber gesprochen, ob Responderanalysen nicht vielleicht etwas wären, und dann wurde von allen Seiten klargestellt: Es gibt kein validiertes Response-Kriterium. Deswegen macht es eben auch keinen Sinn, Responderanalysen zu machen. Hier ist mitnichten propagiert worden, nicht valide Responderanalysen bzw. Responderanalysen mit nicht validierten Responsekriterien zu benutzen. Das ist schlicht nicht wahr.

Noch einmal: Es gibt mehrere Verfahren, und ich verstehe das Argument noch nicht. Ich frage mich ernsthaft, warum Sie die Daten, die in mehreren Verfahren als relevant beachtet und dargestellt wurden, nicht spätestens im Stellungnahmeverfahren vorgelegt haben, in dem das in der Dossierbewertung noch einmal erwähnt worden ist. Es geht nicht um das Argument, ob Sie das relevant finden, sondern es geht darum, ob es für das Verfahren als relevant empfunden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Da kann ich mich tatsächlich nur wiederholen: Auch die Autorin weist darauf hin, dass die Betrachtung der Einzelitems hier mehr Sinn macht. Von der Ableitung von dem Gesamtscore her zeigen sich im HIV-Symptom-Index, wenn ich das recht im Kopf habe, im Grunde nur Vorteile für BFTAF. Da wäre also bei einer Gesamtanalyse sicherlich kein Nachteil herausgekommen. Im Zweifel haben wir da für uns selbst keinen guten Punkt gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Könnte man das bis Anfang nächster Woche noch nachreichen?

(Die Vertreter von Gilead Sciences beraten sich)

– Ich bin großzügig: Montag 12 Uhr, wenn Sie es wollen. Sie müssen nicht. Aber man könnte das Thema im kaiserschen Sinne abräumen, egal, welche Relevanz daraus abgeleitet wird.

Frau Dransfeld (Gilead): Wollen – definitiv ja. Ich nehme es mit, und ich hoffe, dass wir es hinbekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Glaube, Hoffnung, Liebe; ja, okay. – Es wäre hübsch, wenn Sie es bis 12 Uhr am nächsten Montag vorlegen könnten. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Es wird auch für die zukünftigen Verfahren relevant sein, weil das, worauf Sie hingewiesen haben, eine Äußerung ist, die sich ganz primär auf eine Verwendung des Instruments in der individuellen Behandlung der Patientinnen und Patienten bezieht. Es ist auch völlig nachvollziehbar, dass dann, wenn Sie ein solches Instrument haben und da ein bestimmtes Muster sehen – die Autorin spricht zum Beispiel ganz explizit von Depression –, wenn Sie identifizieren, dass Depression ein ausschlaggebendes Symptom ist, Sie möglicherweise einen Behandlungsbedarf haben. Es gibt genau zu diesem Score und diesem Symptomindex eine nicht mehr ganz neue, sechs Jahre alte Publikation, die diesen Gesamtscore mit dem Hintergrund validiert hat, dass man das in klinischen Studien verwendet und eine Vergleichbarkeit zwischen klinischen Studien etc. hat. Wie gesagt, das wurde schon mehrfach hier gemacht. Insofern ist es einfach für diese Verfahren relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Mit sechs Jahren ist sie noch ziemlich neu.

Herr Dr. Kaiser: Aber alt genug.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Wer möchte? Die Kliniker? – Wir müssen für das Protokoll noch einmal die Relevanz für die Patienten ohne Umstellungsindikation diskutieren und vielleicht noch zwei, drei Takte zum Sicherheitsprofil und zu den Harnwegsinfekten sagen. Wer möchte? – Sie können auf das verweisen, was Sie vor zwei Wochen gesagt haben. Dann schreiben wir es dort noch einmal ab. Sie können es aber freundlicher Weise auch noch einmal sagen. – Die dagnä, bitte.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich weiß gar nicht, ob ich so viel zusätzlich Erhellendes zu dieser Diskussion beitragen kann, nachdem wir das alles vor zwei Wochen bereits besprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, wir haben es vor zwei Wochen andersherum besprochen.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Was haben wir andersherum besprochen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bei der Umstellungsindikation haben wir es andersherum besprochen. Damals wurde gesagt, bei den Patienten ohne Umstellungsindikation hat es trotzdem einen Wert, während Frau Dransfeld und der pharmazeutische Unternehmer hier gesagt haben, für sie sehen wir im Augenblick keine Relevanz. – Aber bitte schön.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Gut, natürlich kann man auch trefflich diskutieren, inwieweit das Design dieser Studie nun wirklich den klinischen Alltag abbildet, wenn es tatsächlich darum geht, ob eine Umstellung erfolgt oder nicht. Ich habe beim letzten Mal schon ausgeführt, dass es im klinischen Alltag andere Fragestellungen gibt, wenn es wirklich zu einer Umstellung kommt, und dass das alles Patienten sind, die in irgendeiner Form eine Umstellungsindikation haben.

Aus klinischer Sicht noch einmal kurz zu den Harnwegsinfekten: Es wurde ebenfalls schon hinreichend besprochen, dass Frauen ein höheres Risiko dafür haben. In den übrigen Studien gab es weder bei den naiven Patienten in Bezug auf Bictegravir noch in den anderen Umstellungsstudien einen signifikanten Unterschied. Dies ist ehrlicherweise medizinisch nicht gut erklärbar. Vielleicht war der Rekrutierungszeitraum eher im Herbst oder im Winter, wenn die Zahl der Harnwegsinfekte erhöht ist. Ich kann das tatsächlich nicht gut erklären. Tatsache ist sicherlich, dass es zumindest offensichtlich keine medizinischen Gründe im Sinne von substanzspezifischen Effekten gibt. Das lässt sich derzeit kaum erklären. Ich denke, sonst hätte man das auch in den anderen Studien gesehen.

Die Fixkombination Biktarvy ist sicherlich ein Medikament, das seit der Zulassung im Gegensatz zu der Kombination, über die wir vor 14 Tagen gesprochen haben, schon sehr breit eingesetzt wird, weil es einige Charakteristika hat, die klinisch für uns relevant sind, angefangen bei der geringen Resistenzentwicklung. Es gibt keinen Pharmacoenhancer in dieser Kombination, also auch weniger Wechselwirkungen, es ist nahrungsmittelunabhängig und hat eine lange Halbwertszeit. Das alles sind Charakteristika, die wir gern im klinischen Alltag sehen wollen. Auch da gibt es bisher ehrlicherweise bei einer relativ großen Zahl von Patienten, die das Medikament in Deutschland bereits erhalten, kein Signal für gehäufte Harnwegsinfekte oder Ähnliches.

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

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Das Dilemma der Indikation zum Wechsel einer Therapie wurde hier immer wieder diskutiert. Je höher die Indikation oder der Druck wäre, eine Therapie zu wechseln, umso mehr würde man einen anderen Vorschlag, den Herr Kaiser hier schon gemacht hat, aufgreifen müssen und ein Fortführen der Therapie eben gar nicht ermöglichen; vielmehr müsste man diese Patienten auf zwei neue Therapien randomisieren, um einen echten Vergleich zu bekommen. Im Prinzip muss man dem eigentlich zustimmen. Leider hat sich diese Art des Designs in den Studien bisher nie abgebildet.

Ist die Indikation geringer, würde man sich andersherum wünschen, dass im Studiendesign oder in den Outcomes Endpunkte definiert werden, die zu einer Verbesserung mit der

Randomisierung auf eine neue Therapie selbst bei relativer Indikation abgebildet werden. Das heißt, was auch immer ein Grund für die Patienten gewesen sein kann zuzustimmen, „unter Umständen einem Wechsel zu unterliegen“, sollte man auch abbilden, dass sie gegebenenfalls einen messbaren Vorteil daraus haben, was immer auch der Grund vorher war.

Zum Thema Harnwegsinfekt kann ich leider nichts weiter Erhellendes hinzufügen. Alles, was mir in diesem Zusammenhang plausibel erscheint, ist genannt worden.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe doch noch eine Frage zu den Harnwegsinfekten, weil der pharmazeutische Unternehmer darauf hingewiesen hat, wir hätten ein Basisrisiko von ungefähr 9 %. Das war Ihre Information. Das ist relativ hoch, aber okay. Er hat dann aber auch darauf hingewiesen, dass wir bei den vorbehandelten Patienten im Vergleichsarm eine sehr niedrige Rate von unter 2 % sehen. Jetzt ist die Frage: Ist das plausibel? Ich meine, der Unterschied zu anderen Studien, natürlich indirekt, zeigt sich eher am Vergleichsarm als im investigativen Arm. Jetzt ist meine Frage an die Kliniker: Wie ist Ihre Erfahrung? Im Vergleichsarm wurden die normalen Dreifachstandardtherapien gegeben. Wie viel Prozent der Patientinnen haben Ihres Wissens Harnwegsinfektionen? Sie erfassen ja auch Nebenwirkungen. In welcher Größenordnung bewegt sich das? Ist es irgendwie plausibel, dass es nur 2 % sind, oder ist es eher in der Größenordnung bei circa 10 % plausibel, wie es sich bei den Therapienaiven gezeigt hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte spekulieren?

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ich kann vielleicht beginnen zu spekulieren. Ehrlich gesagt, diese Zahlen sind mir nicht bekannt. Das Ganze ist hochvariabel, je nachdem, in welche Patientengruppe Sie schauen: Lebensalter, vorangehende Harnwegsinfektionen, was auch immer. Es gibt so viele Einflussfaktoren, was das angeht. Insofern wäre die Angabe von Prozentzahlen wirklich hochspekulativ. Meine klinische Erfahrung ist, dass ich bei HIV-positiven Frauen nicht mehr Harnwegsinfekte sehe als bei HIV-negativen Frauen. Ich glaube, da gibt es tatsächlich keinen Unterschied.

Frau Dr. Müller: Das ist schon einmal eine interessante Information. Das heißt, das Basisrisiko würde man auf einem ähnlichen Level erwarten. Man hat keinen protektiven Effekt durch die bisherigen Standarddreifachkombinationen. – Das ist ironisch gemeint.

Herr Dr. Christensen (dagnä): Ja. Sie haben es im Grunde genommen schon ein klein wenig, nämlich immer dann, wenn Sie eine HIV-Therapie mit einem schlechten Immunsystem beginnen und sich das Immunsystem erholt. Insofern haben Sie über Umwege natürlich durchaus einen protektiven Effekt über eine adäquate antiretrovirale Therapie, der aber sicherlich nicht substanzspezifisch ist, in die eine genauso wie in die andere Richtung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Behrens.

Herr Prof. Dr. Behrens (DAIG): Denkbar wäre natürlich auch, zumal der Begriff „Harnwegsinfektion“ nicht geschützt ist, dass er nicht immer so definiert ist, selbst wenn in Studienunterlagen vorgegeben sein mag, was genau die Diagnose validiert hat und ob das

behandlungspflichtig war. Es gibt natürlich ein Risiko. Auch Frauen, die einen Harnwegsinfekt hatten, haben ein höheres Risiko, einen solchen Infekt wieder zu bekommen. Natürlich kann es auch sein, dass durch reine Randomisierungseffekte eine Gruppe einen höheren Anteil von Frauen hat, die in der Vorgeschichte zum Beispiel schon Harnwegsinfekte hatten. Aber das ist alles spekulativ und verbreitert nur den Strauß der möglichen Einflüsse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich würde gern noch die Nichtkaukasier in der einen Studie einführen. Das öffnet für die Spekulation noch weiteren Raum. Können wir uns das erklären? Ich glaube, wir sind jetzt auf relativ dünnem Eis. – Herr Kaiser, Sie erklären es uns.

Herr Dr. Kaiser: Ich werde es auch nicht abschließend erklären, sondern nur die Daten beschreiben können. Was man an den Studien zu den noch nicht vorbehandelten Patienten sieht, ist, dass bei ihnen das Basisrisiko, sofern man vom Basisrisiko spricht, wenn man die Vergleichsgruppe nimmt, niedriger war oder auch niedrig war, eben nicht bei 9 %, sondern bei wenigen Prozenten lag. Deswegen würde ich noch einmal darauf gehen, dass die Effektrichtung in allen drei Studien konstant ist. Sie haben völlig Recht, dass es in der einen Studie nicht signifikant ist und in der anderen Studie ein großer Unterschied mit sechs versus null Patientinnen besteht. Aber es ist von der Effektrichtung in allen drei Studien konsistent. Deswegen gibt es auch eine homogene Metaanalyse für das Stratum der Frauen. Insofern kommt man an diesen Daten nicht vorbei.

Wenn Sie die Situation beschreiben – das ist jetzt die Antwort auf die Frage, die Sie mit Kaukasierinnen und Nichtkaukasierinnen in den Raum geworfen haben –, so haben Sie hier keine Effektmodifikation für die Ethnie. Jetzt kann man argumentieren, dass man sie auch nicht haben könne, weil die Datenlage so gering sei, weil Sie dann so wenige Ereignisse hätten. Wir haben im Workshop am Freitag über das Thema gesprochen, was in solchen Fällen sinnvolle Analysen sind und was nicht. Aber Sie haben keine Effektmodifikation nach Ethnie.

Insofern ist man in der Situation, dass man diese drei Studien mit Patientinnen aus verschiedenen Regionen der Welt und konstanten Ergebnissen über diese drei Studien hat, was die Effektrichtung angeht, mit einer homogenen Metaanalyse mit einem deutlichen Effekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Zum einen würde ich gern gleich etwas dazu sagen, zum anderen zu den 9 %. Wir haben gesucht, recherchiert, geschaut, woher man eine Inzidenz bekommt. Das ist eine Inzidenz, die in der entsprechenden Leitlinie für Harnwegsinfektionen mit 9 % benannt ist. Das war tatsächlich das, was wir gefunden haben, um das Ganze in Relation setzen zu können.

Ansonsten: Ja, die Effektrichtung ist in allen drei Studien gleich. Natürlich ist das richtig, was Sie von der Analyse her beschreiben. Dessen ungeachtet haben wir in der Studie 1961, also in der Frauenstudie, 16 Ereignisse, und alle 16 Ereignisse finden sich bei nichtkaukasischen Patientinnen. Das ist Fakt. Analyse hin oder her, das ist etwas, das man heranziehen muss, um die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich habe jetzt noch eine Frage, zu der ich keine Information gefunden habe. Ich wollte mich erkundigen, wie das mit schwangeren Frauen war. Waren sie in den Studien eingeschlossen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dransfeld.

Frau Dransfeld (Gilead): Nein, sie waren ausgeschlossen. Für schwangere Frauen gibt es zu diesem Zeitpunkt viel zu wenige Ergebnisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann können wir es an der Stelle beenden. Möchten Sie zusammenfassen, Herr Frerichs? – Noch einmal die Bitte: Wenn Sie noch etwas nachliefern wollen, dann bitte bis nächsten Montag. – Bitte schön, Herr Frerichs.

Herr Frerichs (Gilead): Vielen Dank, Herr Prof. Hecken. – Vielen Dank, meine Damen und Herren, für die hier geführte konstruktive Diskussion. Wir werden versuchen, die Daten noch nachzureichen, und alles dafür geben, dass wir das schaffen.

Zum Schluss möchte ich noch einmal wiederholen, was Frau Dransfeld ausgeführt hat, dass wir von den Vorteilen von BFTAF gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen geringen Zusatznutzen ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Dann können wir die Anhörung an dieser Stelle beenden. Wir werden selbstverständlich abwägen, was jetzt hier noch einmal diskutiert worden ist, und werden uns natürlich die Langzeitdaten, also die 96-Wochen-Daten, anschauen. Falls Sie noch etwas nachliefern, werden wir uns das ebenfalls anschauen. – Somit ist die Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15:05 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

**Vorgang: 2017-B-301
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid**

Stand: Dezember 2017

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

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung) zur Behandlung der HIV-1 Infektion bei Erwachsenen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht II</i> Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse gemäß § 35a SGBV zu: Dolutegravir (21.09.2017) Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (vom 05.01.2017) Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (vom 03.11.2016) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (vom 16.06.2016) Ralpivirin (neues Anwendungsgebiet) (vom 16.06.2016) Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (vom 19.03.2015) Cobicistat (vom 18.09.2014) Dolutegravir (vom 07.08.2014) Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet) (vom 19.06.2014) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (vom 05.12.2013) Ralpivirin (vom 05.07.2012) Ralpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (vom 05.07.2012)
Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen	Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten

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

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid
Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)
 zur Behandlung der HIV-1 Infektion bei Erwachsenen

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>
---------------------------------------	---

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfena mid (BIC/ FTC/ TAF) J05AR20	Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung) BIC/FTC/TAF wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die enthaltenen Substanzen assoziiert sind (siehe Abschnitt 5.1).“
Proteasehemmer (PI)	
Saquinavir (SQV) J05AE01 Invirase®	Saquinavir ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Saquinavir ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Indinavir (IDV) J05AE02 Crixivan®</p>	<p>Indinavir ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener 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>Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt.</p> <p>Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Saquinavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir.</p> <p>Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt.</p> <p>Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Saquinavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Saquinavir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1)</p>
<p>Atazanavir (ATV) J05AE08 Reyataz®</p>	<p>Atazanavir Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert.</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 Atazanavir sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®</p>	<p>Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. Tipranavir sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt.</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 Tipranavir bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren.</p> <p>Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von Tipranavir leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten.</p>
<p>Darunavir (DRV) J05AE10 Prezista®</p>	<p>Darunavir zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). Darunavir zusammen mit Cobicistat eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.2). Darunavir 800 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet werden, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antiretroviral nicht vorbehandelt (ARTnaïv) sind (siehe Abschnitt 4.2). • ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir-Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und < 100.000 HIV-1-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 Darunavir bei solchen ART-vorbehandelten Patienten, und zum Einsatz von Darunavir sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).</p>
<p>Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)</p>	
<p>Zidovudin (AZT) J05AF01 Retrovir®</p>	<p>Zidovudin zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind.</p> <p>Die Chemoprophylaxe mit Zidovudin ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV-Infektion bei Neugeborenen.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Didanosin (ddl) J05AF02 Videx®	Didanosin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können.
Stavudin (d4T) J05AF04 Zerit®	Stavudin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Stavudin sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden.
Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch	Lamivudin ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.
Abacavir (ABC) J05AF06 generisch	Abacavir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. Der Wirksamkeitsnachweis von Abacavir basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Tenofoviridisoproxil (TDF) J05AF07 Viread®</p>	<p>Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet. Bei Erwachsenen basiert der Beleg des klinischen Nutzens von Tenofoviridisoproxil zur Behandlung einer HIV-1-Infektion auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (<10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten <5.000 Kopien/ml). Tenofoviridisoproxil wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten werden auch zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis <18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Entscheidung für Tenofoviridisoproxil zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.</p>
<p>Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva®</p>	<p>Emtricitabin wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet. Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtricitabin bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapieversagen aufweisen. 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. Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Nevirapin in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern (NRTIs). Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Nevirapin gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren.</p>

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 <math><50\text{ Zellen/ mm}^3</math> oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI -basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der Efavirenz enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1.</p>
<p>Etravirin (ETV) J05AG04 Intelence®</p>	<p>Etravirin in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten und bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1). Die Indikation bei Erwachsenen basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 Phase- III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten, in denen Etravirin in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/ OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde. Die Indikation bei pädiatrischen Patienten basiert auf 48-Wochen-Analysen einer einarmigen Phase-II-Studie bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant®</p>	<p>Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden. (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>
<p>Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen</p>	
<p>Lamivudin/Zidovudin (3TC/AZT) J05AR01 Generisch</p>	<p>ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2).</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC) J05AR02 Generisch®</p>	<p>Abacavir/Lamivudin ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p>
<p>Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) J05AR03 Truvada®</p>	<p>Behandlung einer HIV-1-Infektion: Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Abacavir/Lamivudin/ Zidovudin (ABC/3CT/AZT) J05AR04 Trizivir®</p>	<p>Abacavir/Lamivudin/Zidovudin ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Diese fixe Kombination ersetzt die drei Arzneistoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin, die in gleicher Dosis einzeln angewendet werden. Es wird empfohlen, während der ersten 6 bis 8 Wochen der Behandlung Abacavir, Lamivudin und Zidovudin einzeln anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4). Die Wahl dieser fixen Kombination sollte primär nicht nur auf Überlegungen zur möglichen Adhärenz, sondern hauptsächlich auf Überlegungen zur Wirksamkeit und zum Risiko dieser drei Nucleosidanaloga beruhen. Der Nachweis des Nutzens von Abacavir/Lamivudin/Zidovudin basiert vor allem auf den Ergebnissen von Studien, die bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder mäßig vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, bei denen die Krankheit noch nicht weit fortgeschritten war. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (> 100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen (siehe Abschnitt 5.1). Insgesamt könnte die virologische Suppression mit diesem Dreifach-Nucleosid-Regime derjenigen unterlegen sein, die mit anderen Kombinationstherapien erreicht wird. Hier sind insbesondere solche Therapien gemeint, die geboosterte Protease-Inhibitoren oder nicht-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren enthalten. Daher sollte die Anwendung von Abacavir/Lamivudin/Zidovudin nur in besonderen Fällen in Erwägung gezogen werden (z. B. bei Tuberkulose-Koinfektion). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil (EFV/FTC/TDF) J05AR06 Atripla®</p>	<p>Das Fertigarzneimittel ist eine fixe Dosiskombination aus Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir-disoproxilfumarat. Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir-disoproxilfumarat wird zur Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angewendet, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Wirkstoffe Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir-disoproxilfumarat führen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Der Beleg des Nutzens von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir-disoproxilfumarat ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Atripla umgestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Zur Anwendung von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir-disoproxilfumarat bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es liegen keine Daten zur Kombination von Efavirenz, Emtricitabin und Tenofovir-disoproxilfumarat und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.</p>
<p>Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovir-disoproxil (FTC/RPV/TDF) J05AR08 Eviplera®</p>	<p>Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-disoproxil wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden.</p>
<p>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) J05AR09 Stribild®</p>	<p>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra®	Lopinavir/Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Kindern über 2 Jahre, Jugendlichen und Erwachsenen angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Lopinavir/Ritonavir auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen.
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin (DTG/ABC/3TC) J05AR13 Triumeq®	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.
Darunavir/Cobicistat (DRV/COBI) J05AR14 Rezolsta® ¹	Darunavir/Cobicistat ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus-1 (HIV-1) bei Erwachsenen ab 18 Jahre zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von Darunavir/Cobicistat sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.1).
Atazanavir/ Cobicistat (ATV/COBI) J05AR15 Evotaz® ¹	Atazanavir/Cobicistat ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen indiziert. Die HI-Viren, dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen, mit Resistenz gegen Atazanavir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
Emtricitabin/Tenofovir- alafenamid (FTC/TAF) J05AR17 Descovy® ¹	Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

¹ Zugelassen, aber derzeit in Deutschland nicht verfügbar

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir- alafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) J05AR18 Genvoya^{®1}</p>	<p>Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir- alafenamid wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).</p>
<p>Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid (RPV/FTC/TAF) J05AR19 Odefsey[®]</p>	<p>Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase- Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p>
<p>Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid (DRV/ COBI/FTC/TAF) ATC noch nicht zugewiesen Symtuza[®]</p>	<p>Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1)</p>
<p>Andere antivirale Mittel</p>	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon®</p>	<p>Enfuvirtid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet bei HIV-1-infizierten Patienten, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben. 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>Raltegravir ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen.</p>
<p>Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®</p>	<p>Maraviroc 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, plazebo-kontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten.</p>
<p>Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay®</p>	<p>Dolutegravir ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren.</p>
<p>Andere therapeutische Mittel</p>	
<p>Cobicistat (COBI) V03AX03 Tybost®</p>	<p>Cobicistat wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen angewendet, die mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

**Vorgang: 2017-B-201
(Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid)**

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 06.11.2017

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

Inhalt

Systematische Recherche:	15
Indikation:	15
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse.....	18
Cochrane Reviews.....	25
Systematische Reviews.....	33
Leitlinien	64
Ergänzende Dokumente.....	77
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	85
Literatur:.....	87
Anhang	93

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „HIV“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.10.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, CRD-HTA, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 1513 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 53 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

BIC/FTC/TAF wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die enthaltenen Substanzen assoziiert sind.

Abkürzungen:

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir

ART	Anti-Retroviral Therapy
ARV	antiretroviral
ATV/r	Atazanavir/ritonavir-boosted
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZT	Azidothymidin (Zidowudin)
BIC	Bictegravir
cART	combination antiretroviral therapy
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
cobi	cobicistat
CrCl	creatinine clearance
CRD-HTA	Centre for Reviews and Dissemination – Health Technology Assessments
d4T	Stavudin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessments
ddl	Didanosin
DRV/r	Darunavir/ritonavir-boosted
DTG	dolutegravir
EFV	Efavirenz
EVG/c	Elvitegravir/cobicistat-boosted
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor
INSTI	integrase strand transfer inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LPV/r	Lopinavir/ritonavir-boosted
MD	Mean differences
MVC	Maraviroc
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinien
NVP	Nevirapin
OBT	Optimierte Hintergrundtherapie (Optimized Background Therapy)
PI	Protease-Inhibitor
PI/r	Protease-Inhibitor geboostert mit Ritonavir
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat)
TRIP	Turn Research into Practice Database
VL	Viral load
WHO	World Health Organization

PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
ZDV	Zidovudin

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

<p>G-BA, 2016 [20]. 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/Tenofoviralaf enamid siehe auch: IQWiG, 2016 plus Addendum [32,33] .</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. April 2016): Descovy wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind.</p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene Zweckmäßige Vergleichstherapie: NRTI-Backbone: Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin in Kombination mit dem NRTI-Backbone sollen wirkstoffgleiche dritte Kombinationspartner (Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir) über die Studienarme gleich verteilt eingesetzt werden. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene Zweckmäßige Vergleichstherapie: Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren Zweckmäßige Vergleichstherapie: Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
--	---

<p>G-BA, 2016 [16]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid</p> <p>siehe auch: IQWiG, 2016 [30] & IQWiG, 2016 [29].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet [laut Zulassung vom 19. November 2015]: Genvoya wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen.</p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit Abacavir und Lamivudin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene Zweckmäßige Vergleichstherapie: Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren Zweckmäßige Vergleichstherapie: Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Wirkstoff (oder ggf. der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2016 [21]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XI - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet)</p> <p>Siehe auch: IQWiG, 2016 [35].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. November 2015): Efavirenz in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. [Erweiterung des bisherigen Anwendungsgebiets um den Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren]</p> <p>Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche im Altersbereich von 12 bis einschließlich 17 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p>G-BA, 2017 [18]. 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/Tenofovirafenamid</p> <p>siehe auch: IQWiG, 2016 [31].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. Juni 2016): Odefsey wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation).</p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapie-naive) Erwachsene Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapie-naive) Jugendliche ab 12 Jahren Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz oder Rilpivirin oder Dolutegravir jeweils in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene Zweckmäßige Vergleichstherapie: Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p> <p>d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren Zweckmäßige Vergleichstherapie: Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2015 [15]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [27].</p>	<p>Anwendungsgebiet: Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.</p> <p>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapie-naive) Erwachsene Zweckmäßige Vergleichstherapie: Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in</p>

	<p>Kombination mit Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>b) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Jugendliche ab 12 Jahren <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>c) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>d) antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt</p> <p>und</p> <p>e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [19]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet), 19. Juni 2014 Vgl. IQWiG, 2014 [37].</p>	<p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> ⇒ Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> ⇒ 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</u></p>

	<p><u>individuellen antiretroviralen Therapie:</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [14].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir, 7. August 2014</p> <p>Vgl. IQWiG, 2014 [26]</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>⇒ Ausmaß Zusatznutzen = 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>⇒ Ausmaß Zusatznutzen = 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) Ausmaß Zusatznutzen = 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) Ausmaß Zusatznutzen = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2014 [13].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die</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>Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cobicistat, 18. September 2014</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: Ritonavir</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt</p>
<p>G-BA, 2013 [17]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil, 05. Dezember 2013</p> <p>Vgl. IQWiG, 2013 [28].</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) Therapie-naive Patienten</p> <p>⇒ zVT = Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofoviridisoproxil plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p>⇒ <u>Ausmaß Zusatznutzen</u> = 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><u>Ausmaß Zusatznutzen</u> = Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2012 [12]. 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, 5. Juli 2012.</p> <p>Vgl. IQWiG 2012 [36] und [25].</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> Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>

<p>G-BA, 2012 [22].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin, 05. Juli 2012</p> <p>Vgl. IQWiG 2012 [34].</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 \leq 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>⇒ Efavirenz in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin)</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Efavirenz in Kombination mit Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin:</u></p> <p>Beleg für einen geringen Zusatznutzen.</p>
--	---

Cochrane Reviews

<p>Mbugabaw L et al., 2016 [44].</p> <p>Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine which non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, either EFV or NVP, is more effective in suppressing viral load when given in combination with two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as part of initial antiretroviral therapy for HIV infection in adults and children.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: We included adults and children infected with HIV and without prior exposure to antiretroviral therapy (ART), and women who had received short courses of NNRTIs for the prevention of mother-to-child transmission.</p> <p>Intervention / Komparator: We considered triple-drug antiretroviral combination regimens for initial therapy containing two NRTIs plus either EFV or NVP at any dose (EFV + 2NRTIs versus NVP + 2NRTIs).</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primäre Endpunkte: The percentage of participants achieving undetectable plasma HIV RNA concentration (viral load) over time (virological success), Mortality, Progression to AIDS (clinical), all severe adverse events and discontinuation rate • Sekundäre Endpunkte: Change in mean CD4 cell count (immunological response), Treatment failure, Prevention of sexual transmission of HIV, Development of ART drug resistance, individual adverse events <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Twelve RCTs, which included 3278 participants</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Qualität der Studien:</u> This body of evidence includes twelve RCTs (3278 participants). The main methodological limitation in the included studies was the lack of blinding. Only one study was blinded (van den Berg-Wolf 2008). In most instances, this did not affect our rating of the quality of evidence for outcomes unlikely to be affected by a lack of blinding such as virological success, mortality and progression to AIDS. In two studies reported as abstracts, risk of bias was unclear in almost all the domains (Mateelli 2013; Sow 2006). The cut-off point used to define virological success also differed across studies, but this was related to the quality of the equipment available and did not seem to introduce any heterogeneity in measures of virological success. We did not downgrade for this. We downgraded when adverse events were graded using different scales, the definition of treatment failure varied across studies, industry funded studies contributed most of the data</p>

for certain outcomes and confidence intervals were too wide. Overall the quality of the evidence ranged from high to very low.

- no difference between EFV and NVP in virological success (RR 1.04, 95% CI 0.99 to 1.09; 10 trials, 2438 participants; *high quality evidence*), probably little or no difference in mortality (RR 0.84, 95% CI 0.59 to 1.19; 8 trials, 2317 participants; *moderate quality evidence*) and progression to AIDS (RR 1.23, 95% CI 0.72 to 2.11; 5 trials, 2005 participants; *moderate quality evidence*).
- No difference in severe adverse events (RR 0.91, 95% CI 0.71 to 1.18; 8 trials, 2329 participants; *very low quality evidence*).
- no difference in discontinuation rate (RR 0.93, 95% CI 0.69 to 1.25; 9 trials, 2384 participants; *moderate quality evidence*) and change in CD4 count (MD -3.03; 95% CI -17.41 to 11.35; 9 trials, 1829 participants; *moderate quality evidence*).
- no difference in treatment failure (RR 0.97, 95% CI 0.76 to 1.24; 5 trials, 737 participants; *low quality evidence*).
- Development of drug resistance is stat. significantly less in the EFV arms (RR 0.76, 95% CI 0.60 to 0.95; 4 trials, 988 participants; *moderate quality evidence*).
- No studies were found that looked at sexual transmission of HIV.
- adverse events individually: EFV is associated with more people with impaired mental function (7 per 1000) compared to NVP (2 per 1000; RR 4.46, 95% CI 1.65 to 12.03; 6 trials, 2049 participants; *moderate quality evidence*) but fewer people with elevated transaminases (RR 0.52, 95% CI 0.35 to 0.78; 3 trials, 1299 participants; *high quality evidence*), fewer people with neutropenia (RR 0.48, 95% CI 0.28 to 0.82; 3 trials, 1799 participants; *high quality evidence*), and fewer people with rash (229 per 100 with NVP versus 133 per 1000 with EFV; RR 0.58, 95% CI 0.34 to 1.00; 7 trials, 2277 participants; *moderate quality evidence*).
No difference in gastrointestinal adverse events (RR 0.76, 95% CI 0.48 to 1.21; 6 trials, 2049 participants; *low quality evidence*), pyrexia (RR 0.65, 95% CI 0.15 to 2.73; 3 trials, 1799 participants; *low quality evidence*), raised alkaline phosphatase (RR 0.65, 95% CI 0.17 to 2.50; 1 trial, 1007 participants; *low quality evidence*), raised amylase (RR 1.40, 95% CI 0.72 to 2.73; 2 trials, 1071 participants; *low quality evidence*) and raised triglycerides (RR 1.10, 95% CI 0.39 to 3.13; 2 trials, 1071 participants; *low quality evidence*).
No difference in serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT; MD 3.3, 95% CI -2.06 to 8.66; 1 trial, 135 participants; *moderate quality evidence*), serum glutamic- pyruvic transaminase (SGPT; MD 5.7, 95% CI -4.23 to 15.63; 1 trial, 135 participants; *moderate quality evidence*) and raised cholesterol (RR 6.03, 95% CI 0.75 to 48.78; 1 trial, 64 participants; *moderate quality evidence*).
- subgroup analyses revealed that NVP increases mortality when given once daily (RR 0.34, 95% CI 0.13 to 0.90; 3 trials, 678 participants; *high*

	<p><i>quality evidence</i>).</p> <p>No differences in the primary outcomes for patients who were concurrently receiving treatment for tuberculosis.</p> <p>4. Fazit der Autoren: EFV and NVP are similarly effective in viral suppression, preventing HIV progression and reducing mortality. EFV is more likely to affect mental function, while NVP is more likely to cause signs of liver damage, reduced white blood cells and rash.</p>
<p>Magula N, Dedicoat M, 2015 [43].</p> <p>Low dose versus high dose stavudine for treating people with HIV infection (Review)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>⇒ Evaluate the evidence supporting the effects of stavudine at dosages that are lower than standard dosage and the applicability of available data in resource-limited settings where stavudine use plays a critical role.</p> <p>⇒ Compare the <u>safety</u> and <u>virologic efficacy</u> of low dose versus high dose stavudine for treating HIV-1 infection.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Types of studies: blinded and non-blinded RCTs</p> <p>Population: HIV infected adults treated with combination ART</p> <p>Intervention: Low dose stavudine</p> <p>⇒ <i>Low dose stavudine</i> is described as the stavudine dosage of 30 mg BD or less for patients with a BW of 60 kg or more and less than 30 mg BD for patients with a BW of less than 60 kg</p> <p>Komparator: high dose stavudine</p> <p>⇒ <i>High dose stavudine</i> is described as the standard dosage of 40 mg BD or greater for patients with a body weight of 60 kg or more and 30 mg BD dosage for those with a body weight of less than 60 kg</p> <p>Endpunkt:</p> <p>⇒ <i>Primary Outcomes:</i> Viral load < 200 copies/ml; Major side-effects leading to drug discontinuation such as lactic acidosis, pancreatitis or severe peripheral neuropathy</p> <p>⇒ <i>Secondary Outcomes:</i> Less severe side-effects e.g. mild peripheral neuropathy, lipodystrophy, rash, etc.</p> <p>Suchzeitraum: 1996 to 2008 (conducted on 10 Sep. 2008); searches were repeated on 5 June 2009 for 2008 to 2009, on 23 November 2012 for 2009 to 2012 and on 5 February 2014 for 2012-2014.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n=157)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <p>⇒ Cochrane Collaboration tool (Higgins 2008) for assessing the risk of bias for each individual study</p> <p>Using comprehensive search strategies, which included searching scientific literature from a wide range of databases, published or unpublished, written in any language to minimized the potential for reporting bias</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

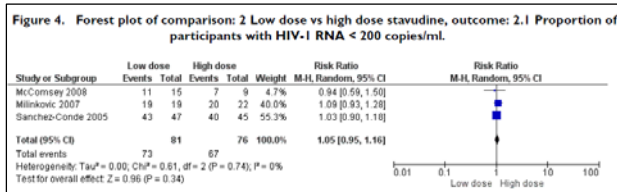
- studies were at a high risk of selection, performance/detection and selective outcome reporting biases

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.



Major side-effects

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

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

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

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

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

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

	immediately universally feasible.
Cruciani M et al., 2013 [7]. Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV	1. Fragestellung ⇒ 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.
	2. Methodik 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). Intervention/Komparator: 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®)) 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. Endpunkte ⇒ <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 Suchzeitraum: bis 2012 (Recherche in 2009, Update in 2012) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=1675) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias, GRADE
	3. Ergebnisdarstellung ⇒ low risk of bias trials in most of the domains considered ⇒ All the studies included HIV-1 infected patients virologically suppressed after a successful treatment with PI containing ART. ⇒ <u>Overall failure</u> (8 studies, n=1.606); Triple nucleoside combination (N=693 participants) vs PI continuation (n=466) vs. NNRTI simplification (n=477): no significant difference between triple nucleoside combination and controls (RR 0.88, 95%CI 0.74 to 1.04), either PI-based (RR 0.80, 95%CI 0.62 to 1.03) or NNRTI based (RR 0.99, 95% CI 0.79 to 1.24). There was some degree of heterogeneity, and a random effect model

	<p>was applied.</p> <p>⇒ <u>Virologic Failure</u> (8 studies, n=1,587): Triple nucleoside combination (n=689) vs. PI continuation (n=461) vs. NNRTI simplification (n=437):</p> <p>no significant difference triple nucleoside combination and controls (RR 1.39, 95% CI 0.95 to 2.02), either PI-based (RR 1.49, 95% CI 0.72 to 3.08) or NNRTI based (RR 1.32, 95% CI 0.89 to 1.97), though the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls. A random effect model was applied (I² = 18 %).</p> <p>⇒ <u>Discontinuation for Adverse Events</u> (8 studies, n=1,597): Triple nucleoside combination (n=689) vs. PI continuation (n=461) or to NNRTI simplification (n=447):</p> <p>no significant difference between triple nucleoside combination and controls (RR 0.68, 95% CI 0.44 to 1.07), either PI-based (RR 0.77, 95% CI 0.39 to 1.53) or NNRTI based (RR 0.63, 95% CI 0.34 to 1.18), the test for overall effect (p=0.09) was closed to the level of significance, thus suggesting a weak evidence of lower incidence of side effects in the experimental group. There was substantial heterogeneity (I² =57%), and a random effect model was applied.</p> <p>⇒ <u>Change in lipids and in CD4 cells</u> from baselines were reported in 7 studies, but inconsistency in reporting these data did not allow quantitative analysis.</p>
	<p>4. Anmerkungen/ Fazit der Autoren</p> <p>⇒ The strategy of switching to triple nucleoside regimens shows weak evidence of lower incidence of side effects and a higher incidence of virologic failure in the 3NRTI group compared to controls.</p> <p>⇒ Simplification with 3NRTI holds the advantages of preserving other classes of antiretroviral drugs, to lower blood lipids, and to be cost effective and simple to administer. Thus, simplification with triple nucleoside regimens AZT + 3TC + ABC should be still considered for individuals who are unable to tolerate or have contraindications to NNRTI or PI based regimens.</p> <p>⇒ Though studies in the current review were conducted between 2001 and 2010, the large majority of patients from studies analysed received old PI regimens (e.g., indinavir, zalcitabine, zalcitabine, zalcitabine, zalcitabine) no longer recommended by International Guidelines.</p>
<p>Shey MS et al., 2013 [49]. Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The primary objective of this review was to evaluate the antiviral efficacy of co-formulated zidovudine-lamivudine-abacavir for initial treatment of HIV infection. The secondary objectives were to evaluate the safety and tolerability of the triple nucleoside combination.</p> <p>2. Methodik</p> <p>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</p>

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

Systematische Reviews

<p>Ewald H et al., 2017 [9]. Comparative effectiveness of tenofovir in HIV-infected treatment-experienced patients: systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Therefore, our primary objective was to provide a consistent overview of the available randomized trial evidence on benefits and harms of switching to TDF-based treatments.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene HIV-Patienten mit ART, die bisher kein Tenofovir (TDF) erhalten haben</p> <p>Intervention/Komparator: switching to a TDF-containing regimen with maintaining or switching to another regimen</p> <p>Endpunkte: mortality, AIDS-defining events, virological failure, fractures, cardiovascular events, renal failure, rash, quality of life, CD4-cell count, HDL-, LDL-, total cholesterol, triglycerides, estimated glomerular filtration rate (eGFR), proteinuria, bone mineral density (BMD), and body fat change.</p> <p>Suchzeitraum: bis 1/2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 17 RCTs, n=2.210</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>In 3 RCTs treatment switch aufgrund von Therapieversagen, bei 14 aufgrund von Lipidstörungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität (TDF-based regimens vs. other regimens) <ul style="list-style-type: none"> ○ RR 0,69 (95%-CI 0,20;2,37), $I^2=0\%$, 9 RCTs, n=1.598 • Frakturen <ul style="list-style-type: none"> ○ RR 0,65 (95%-CI 0,08;5,18), $I^2=0\%$, 3 RCTs, n=427 • CD4 Count <ul style="list-style-type: none"> ○ MD -13,76 cells/mm³ (95%-CI -37,63;10,12), $I^2=44,8\%$, 7 RCTs, n=826 • Virologisches Versagen (RR for achieving HIV-1-RNA levels < 50 copies/mL) <ul style="list-style-type: none"> ○ RR 1,02 (95%-CI 0,98;1,07), $I^2=12,6\%$, 8 RCTs, n=1.300 • Lipidwerte <ul style="list-style-type: none"> ○ All effect estimates indicated decreases of lipid levels (statistically significant for total cholesterol and triglycerides) in TDF-based regimens compared to other regimens <hr/> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>This switching was not associated with mortality, fractures, CD4-cell count, body fat, virological failure, LDL- and HDL-cholesterol. Switching to TDF-based regimens, however, decreased total cholesterol, triglycerides, and BMD. Effects on eGFR were inconsistent</p>
--	---

Kanters S et al., 2016 [39].
Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis

1. Fragestellung
 The purpose of this study was to use a network meta-analysis to assess the comparative efficacy and safety of ART regimens available at present for the treatment of HIV in ART-naïve patients.

2. Methodik
 Population: Erwachsene und Jugendliche mit bisher unbehandelter HIV-Infektion
 Intervention / Komparator: 2 NRTIs mit Regime-definierendem 3. Wirkstoff (ART regimens with a single antiviral drug and those with two drugs that included one or more NRTIs were not deemed eligible. Similarly, with the exception of boosted regimens, ART regimens with four or more drugs were not eligible)
 Endpunkte: The primary outcomes were viral suppression, mortality, AIDS defining illnesses, discontinuations, discontinuations due to adverse events, and serious adverse events
 Suchzeitraum: bis 7/2015
 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 71 RCTs, n=34.032
 Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool (im Appendix Tab. A5), GRADE für Einschätzung der Qualität des Evidenzkörpers;
 Konsistenz durch direkte/indirekte Vgl. geprüft

3. Ergebnisdarstellung
 • Viral suppression (nach 48 Wochen)

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

■ Treatment □48 week network results □96 week network results

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

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

	<p>darunavir. NVP=nevirapine. RPV=rilpivirine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ○ Among the comparisons of interest, only 28 deaths were reported, making a network meta-analysis unreliable • AIDS defining illnesses, discontinuations: keine aussagekräftigen Daten • discontinuations due to adverse events <ul style="list-style-type: none"> ○ Low-dose efavirenz, ritonavir-boosted darunavir, and INSTIs tended to be protective of discontinuations due to adverse events relative to standard-dose efavirenz. The most protective effect relative to efavirenz was that of dolutegravir, followed by low-dose efavirenz • Serious adverse events <ul style="list-style-type: none"> ○ Most treatments were not statistically different from one another, with the exception of nevirapine, which was worse than all other treatments but one. <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>The evidence suggests that dolutegravir is superior to standard-dose efavirenz, both as third drug, with respect to viral suppression and rates of discontinuation, whereas low-dose efavirenz is superior to standard-dose efavirenz with respect to rates of discontinuation and gains in CD4 cell counts.</p> <p>(...) INSTIs compared with efavirenz, and to this end our results suggest a clear hierarchy within the INSTI class, with dolutegravir being the most efficacious, followed by raltegravir, and then elvitegravir</p> <p>In conclusion, our systematic literature review found that among ART-naive patients, the use of an INSTI plus two NRTIs, particularly dolutegravir and raltegravir, has superior efficacy and tolerance to regimens of efavirenz plus two NRTIs, and that low-dose efavirenz is non-inferior to standard-dose efavirenz.</p>
<p>Rutherford GW, Horvath H, 2016 [48]. Dolutegravir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Efavirenz Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors As Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV: A Systematic Review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In this paper we systematically review the efficacy and safety of DTG in combination with two NRTIs compared to the current WHO standard regimen of EFV with two NRTIs. The two NRTI backbones that we examine include ABC/3TC/DTG and TDF/3TC or FTC plus DTG.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene mit HIV-1 ohne vorherige ART</p> <p>Intervention: DTG plus zwei NRTIs</p> <p>Komparator: EFV plus zwei NRTIs</p> <p>Endpunkte: clinical progression, death, viral suppression to non-detectable levels, discontinuation of therapy, immunologic recovery, acquired resistance</p>

	<p>and Grade III and IV severe adverse reactions</p> <p>Suchzeitraum: bis 3/2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 2 RCTs, n=934</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool; GRADE zur Einschätzung der Qualität der endpunktbezogenen Evidenz</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Progression: kein Gruppenunterschied • Mortalität: kein Gruppenunterschied • Viral suppression to <50 copies/mL <ul style="list-style-type: none"> ○ Nach 48 Wo. RR 1,10 (95%-CI 1,04;1,16), $I^2=0\%$ ○ Nach 96 Wo. RR 1,12 (95%-CI 1,04;1,21), $I^2=0\%$ • Therapieabbruch <ul style="list-style-type: none"> ○ Nach 96 Wo. RR 0,27 (95%-CI 0,15;0,50), 1 RCT, n=833 ○ Nach 144 Wo. RR 0,28 (95%-CI 0,16;0,48), 1 RCT, n=833 • Serious Adverse Events: keine Gruppenunterschiede • Antiretrovirale Resistenz <ul style="list-style-type: none"> ○ INI: keine Resistenzen nach 96 Wo. ○ NRTI/NNRTI: RR 0,09 (0,01;0,71), 0 Resistenzen DTG vs. 10 Resistenzen EFV, 2 RCTs, n=934 <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>DTG appears to be superior to EFV in terms of durable viral suppression, absence of resistance and immunologic recovery.</p>
<p>Shubber Z et al., 2013 [50].</p> <p>Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>we conducted a systematic review and meta-analysis of adverse events associated with NVP compared to EFV-based first-line antiretroviral therapy among treatment-naive HIV-positive adults and children</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene und Kinder mit HIV, die bisher nicht antiviral behandelt wurden</p> <p>Intervention: NVP or EFV-based first-line antiretroviral therapy</p> <p>Komparator: nicht spezifiziert</p> <p>Endpunkte:</p> <p>Primär: Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Wirkungen durch NVP oder EFV (Definition: any adverse event that resulted in a drug substitution or termination of treatment)</p> <p>Sekundär: hepatotoxicity, skin rash, hypersensitivity reaction, CNS toxicity, other neurological toxicities, lipid changes, and toxicity-related mortality</p> <p>Suchzeitraum: bis 10/2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (nur Erwachsene) (Gesamt): 8</p>

RCTs und 22 prospektive Kohortenstudien, n=26.446
 Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool (dargestellt in Supplement); Qualität der Evidenzlage mit GRADE bewertet
 Daten aus RCTs und Kohortenstudien wurden gepoolt; diverse prädefinierte Subgruppenanalysen: study design, the proportion of female patients within the study (<50 versus ≥50%), the proportion of patients with a high CD4 cell count (defined as <250 versus ≥250 cells/ml), the proportion of patients coinfecting with tuberculosis (TB) or hepatitis B or C (<20 versus ≥20%), the use of intensive monitoring within the first 3 months of treatment (defined as monthly monitoring versus less frequent monitoring), geographical region (as defined by WHO region), and level of economic development of the study setting

3. Ergebnisdarstellung (nur Erwachsene)
- Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Wirkungen durch NVP oder EFV
 - Therapieabbrüche mit NVP: Range 1,3-30,5%, Anteil 8,7% (95%-CI 6,7;10,6%)
 - Therapieabbrüche mit EFV: Range 0,18-22,6%, Anteil 5,8% (95%-CI 4,2;7,4%), 18 Studien, n=17.512
 - OR 2,2 (95%-CI 1,9;2,6), I²=70,5%, 18 Studien, n=17.512
 - Weitere Ergebnisse:

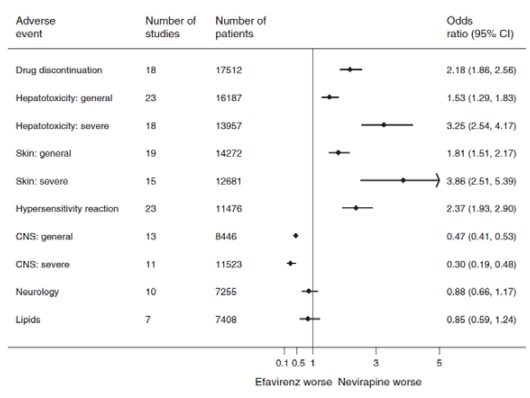


Fig. 3. Pooled odds ratios of adverse events by drug.

- Subgruppenanalysen:
 - Tendenziell häufiger Therapieabbrüche bei NVP bei Pat. mit höherem CD4 Count (16,9 vs. 7,2%, p=0,08)
 - Häufiger Therapieabbrüche bei Studiendauer >1 Jahr (p<0,001)
 - Häufiger Therapieabbrüche in Ländern mit höherem Einkommen (p=0,02)

4. Fazit der Autoren

	<p>This systematic review supports prior findings of individual studies reporting a greater frequency of both liver and skin toxicities associated with NVP compared to EFV, and a greater frequency of CNS toxicity associated with EFV compared to NVP.</p>
<p>Wang H et al., 2016 [52].</p> <p>The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>...we conducted this meta-analysis by integrating published data to compare the efficacy and safety of TAF versus TDF in antiretroviral regimens for patients with HIV-1 and ultimately provide evidence for clinical application of TAF</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: eligible patients were HIV-1-infected adults (aged ≥18 years)</p> <p>Intervention / Komparator: treatment with tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens</p> <p>Endpunkte: Efficacy: HIV-1 RNA level (<50c/mL), virologic failure with resistance. Safety: at 48 weeks: adverse events, grade 3 or 4 laboratory abnormalities, renal outcomes and bone outcomes</p> <p>Suchzeitraum: bis 3/2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs, n=5.888</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>4 RCTs mit therapienaiven, 2 mit vortherapierten Patienten; alle RCTs mit low-risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viral suppression to <50 copies/mL RNA nach 48 Wo. <ul style="list-style-type: none"> ○ 93,6% in der TAF vs. 91,2% in der TDF-Gruppe, RR 1,02 (95%-CI 1,01;1,04), I²=9%, 5 RCTs, n=4.154 ○ Kein signifikanter Unterschied in den RCTs mit therapienaiven Patienten ○ Vortherapierte Patienten: 96,4% in der TAF vs. 93,1% in der TDF-Gruppe, RR 1,03 (95%-CI 1,01;1,06), I²=33%, 2 RCTs, n=1.997 • virologic failure with resistance nach 48 Wo. <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,8% in der TAF vs. 0,72% in der TDF-Gruppe, RR 1,03 (95%-CI 0,58;1,83), I²=0%, 6 RCTs, n=5.888 • Adverse events nach 48 Wo. <ul style="list-style-type: none"> ○ AEs insgesamt: keine Gruppenunterschiede, RR 1,05 (95%-CI 0,94;1,17), I²=79%, 4 RCTs, n=2.422 ○ Grade 3 or 4 laboratory abnormalities: keine Gruppenunterschiede, RR 1,03 (95%-CI 0,86;1,23), I²=0%, 3 RCTs, n=2.056 ○ Reduktion der Knochendichte um >3% am Wirbelkörper bzw. an der Hüfte häufiger in TDF-Gruppe, (RR Wirbel 0,56, 95%-

	<p>CI 0,50;0,64, $I^2=0\%$) bzw. RR Hüfte 0,33, 95%-CI 0,28;0,38, $I^2=0\%$), 3 RCTs, n=1.886</p> <ul style="list-style-type: none"> o Renale Ereignisse (GFR, Proteinurie): seltener in TAF-Gruppe, (RR 0,15, 95%-CI 0,04;0,49, $I^2=0\%$), 5 RCTs, n=5.735; 2 Pat. in TAF (0,06%) vs. 16 (0,62%) in TDF-Gruppe brachen Therapie wg. renaler Ereignisse ab
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Overall, in this meta-analysis, at week 48, viral suppression rates were similar between TAF and TDF group (90.2% vs 89.5%) for the naïve patients. Interestingly, the rate was higher in patients who switched to TAF regimens compared with patients who continued previous TDF regimens (96.4% vs 93.1%). (...) Compared with TDF, TAF seemed to have advantages of improving renal and bone parameters for naïve and experienced patients.</p>
<p>Alzate Angel JC et al., 2017 [2]. Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in fixed-dose combinations as initial treatment for HIV patients: a systematic review and network meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>There are no comparisons that include these three schedules, so the aim of this research was to compare the efficacy and safety of the combination of ZDV/3TC vs. ABC/3TC vs. TDF/FTC as components of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients more than 18 years old with HIV who are initiating treatment.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene mit HIV ohne vorherige ART</p> <p>Intervention/Komparator: TDF/FTC co-formulations (300/200 mg orally every 24 h), ABC/3TC (600/300 mg orally every 24 h) and ZDV/3TC (300/150 mg orally every 12h) im direkten Vergleich oder vs. Placebo</p> <p>Endpunkte: klinische Progression zu AIDS ((proportion of patients who in the studies have a defined AIDS disease or progress to stage C and/or stage 3 classification of the Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, USA) of 1993 or 2008, after initiating antiretroviral therapy), virological response to antiretroviral therapy (proportion of patients achieving a viral load below 50 copies/mL at 48 and 96 weeks after initiating antiretroviral therapy), virological failure (HIV viral load >50 copies/mL 6 months after initiating therapy in people who continue with antiretroviral therapy), AEs inkl. Mortalität und allergische Reaktionen</p> <p>Suchzeitraum: 1995-Mai 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 RCTs, n=5.067</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool; Prüfung der Annahme der Transitivität bei NMA</p> <p>Subgruppenanalysen für Viruslast (</>100.000 Kopien/ml), Substanzklasse eines dritten Arzneimittels (als Quelle von Heterogenität)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

	<p>Direkte Metaanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression zu AIDS <ul style="list-style-type: none"> ○ ABC/3TC vs. ZDV/3TC: RR 1,6 (95%-CI 0,53;4,84), 1 RCT ○ Virologische Response nach 48 Wo. <ul style="list-style-type: none"> ○ ABC/3TC vs. TDF/FTC: RR 0,98 (0,91;1,06), I² =78%, 5 RCTs ○ ABC/3TC vs. ZDV/3TC: RR 1,01 (0,91;1,12), 1 RCT ○ ZDV/3TC vs. TDF/FTC: RR 0,88 (0,79;0,98), 1 RCT ○ Virologische Response nach 96 Wo. <ul style="list-style-type: none"> ○ ABC/3TC vs. TDF/FTC: RR 0,95 (0,92;0,98) I² =1%, 5 RCTs ○ ZDV/3TC vs. TDF/FTC: RR 0,91 (0,8;1,04), 1 RCT ○ Virological failure <ul style="list-style-type: none"> ○ ABC/3TC vs. TDF/FTC: RR 1,04 (0,68;1,61) I² =79%, 5 RCTs ○ ABC/3TC vs. ZDV/3TC: RR 1,54 (0,78;3,04), 1 RCT ○ ZDV/3TC vs. TDF/FTC: RR 1,18 (0,94;1,49), 1 RCT <p>Subgruppenanalysen: keine Unterschiede gefunden</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ AE: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mortalität nach 96 Wo.: keine Gruppenunterschiede ○ Allergische Reaktionen <ul style="list-style-type: none"> ▪ ABC/3TC vs. TDF/FTC: RR 1,62 (0,32;8,14) I² =85%, 5 RCTs ▪ ABC/3TC vs. ZDV/3TC: RR 9,33 (2,87;30,4), 1 RCT ▪ ZDV/3TC vs. TDF/FTC: RR 1,2 (0,53;2,72), 1 RCT ○ Knochenmarksuppression <ul style="list-style-type: none"> ▪ ABC/3TC vs. TDF/FTC: RR 1 (1;1) I² =0%, 5 RCTs ▪ ABC/3TC vs. ZDV/3TC: RR 0,41 (0,17;0,98), 1 RCT ▪ ZDV/3TC vs. TDF/FTC: RR 2,36 (1,42;3,92), 1 RCT <p>Indirekte Vergleiche</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Virologische Response nach 48 Wo. stratifiziert nach Viruslast >100.000 bzw. <100.000 Kopien/ml <ul style="list-style-type: none"> ○ TDF/FTC vs ZDV/3TC RR 1,25 (0,94;1,67) bzw. 1,19 (0,94;1,50) <p>Funnelplot-Analyse: keine Hinweise auf Publikationsbias</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>The results did not show differences in effectiveness among the interventions. However, due to the heterogeneity of the third drug and the follow-up time between the included studies, this result is not definitive.</p>
<p>Borges AH et al., 2016 [4]. Nonnucleoside Reverse-transcriptase Inhibitor- vs Ritonavir-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>A systematic review to summarize results using metaanalysis could help to elucidate if NNRTI-based cART regimens are associated with different clinical viro-immunologic outcomes among treatment-naive individuals when compared with PI/r-based regimens.</p>

<p>boosted Protease Inhibitor-based Regimens for Initial Treatment of HIV Infection: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: bisher nicht mit cART behandelte erwachsene Patienten mit HIV</p> <p>Intervention: nucleoside reverse-transcriptase inhibitors</p> <p>Komparator: ritonavir-boosted protease inhibitor</p> <p>Endpunkte:</p> <p>primär: Tod oder klinische Progression zu AIDS (defined as the occurrence of a new or recurrent Centers for Disease control and Prevention stage B or C event or WHO stage 3 or 4 condition)</p> <p>sekundär: Tod jeglicher Ursache, Progression zu AIDS, Therapieabbruch (wg. Toxizität oder fehlender virologischer Response), CD4⁺-Counts, HIV RNA Level</p> <p>Suchzeitraum: bis 2/2016</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 29 RCTs, n=9.047</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>„sekundäre“ Analysen (Subgruppenanalysen) für (a) Studien mit Abacavir oder Tenofovir in Kombination mit Lamivudin oder Emtricitabin als NRTI backbone, (b) Studien die in Ländern mit niedrigem/mittlerem Einkommen durchgeführt wurden, (c) Studien mit Patienten mit hoher Immunsuppression (CD4⁺ Count \leq200 Zellen/mm³)</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod oder Progression zu AIDS <ul style="list-style-type: none"> ◦ RR 1,03, 95%-CI 0,87;1,22; I²=0%; 12 RCTs, n=3.825 • Tod jeglicher Ursache <ul style="list-style-type: none"> ◦ RR 1,04 (0,86;1,25), I²=0%; 22 RCTs, n=8.311 • Progression zu AIDS <ul style="list-style-type: none"> ◦ RR 1,00 (0,80;1,25), I²=0%; 13 RCTs, n=4.740 • Therapieabbruch <ul style="list-style-type: none"> ◦ Insgesamt 28% brachen Therapie ab, kein Gruppenunterschied: RR 1,12 (0,93;1,35), I²=80%; 24 RCTs, n=8.249 <ul style="list-style-type: none"> ▪ vglb. Ergebnisse bei separater Auswertung von Studien mit Therapieabbruch aufgrund Toxizität ▪ virologisches Versagen: häufiger Therapieabbrüche in NNRTI-Gruppe: RR 1,58 (0,91;2,74), p=0,11, I²=69%; 17 RCTs, n=5.371 • CD4⁺ Count nach 48 Wo. <ul style="list-style-type: none"> ◦ MD -4,7 Zellen/mm³ 95%-CI -14,2;4,8; I²=48%; 17 RCTs, n=6.040 • virologische Response nach 48 Wo. <ul style="list-style-type: none"> ◦ RR 1,03, 95%-CI 0,98;1,09; I²=58%; 18 RCTs, n=6.626 <p>Subgruppenanalysen: keine signifikanten Unterschiede</p>

	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>To conclude, we found no difference in clinical and viro-immunologic outcomes between treatment-naive HIV+ persons randomized to NNRTI- or PI/r-based cART. Treatment discontinuation due to virologic failure was more common in those who received NNRTI, an effect mainly driven by nevirapine-based regimens.</p>
<p>Achhra AC et al., 2016 [1]. Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We did a systematic review and meta-analysis of randomised trials published in the past 8 years to assess the efficacy and safety of dual therapy versus standard three-drug regimens as a first-line, switch, or simplification regimen.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene mit oder ohne vorherige ART aber ohne Therapieversagen oder Resistenzbildung</p> <p>Intervention: dual-drug (from two independent classes) ART regimens</p> <p>Komparator: triple-drug ART regimens (two NRTIs with an integrase inhibitor, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, boosted protease inhibitor, C–C chemokine receptor type 5 inhibitor, or fusion inhibitor anchor drug)</p> <p>Use of ritonavir or cobicistat as a boosting strategy was allowed in either group and not counted as an additional drug</p> <p>Endpunkte:</p> <p>Primär: failure to achieve virological suppression at week 48; Virological suppression was defined as a viral load of less than 50 copies per mL or less than 200 copies per mL</p> <p>Sekundär: serious adverse events (SAE); adverse events (AEs) leading to treatment discontinuation; and development of any major resistance mutations</p> <p>Suchzeitraum: 1.1.2008-31.12.2015</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 21 RCTs, n=4.821</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: method of concealment and blinding, completeness of outcome data, loss to follow-up, trial registration and publication status</p> <p>präspezifizierte Subgruppenanalysen für first-line und switch-Studien; Patienten mit hoher Viruslast (mehr als 100.000 Kopien/ml); Ausschluss von Studien mit Maraviroc; Studien aus peer-review-Zeitschriften</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle Studien: dual-therapy vs. triple-therapy RR 1,14 (95% CI 0,91;1,43), p<0,0001, I²=59,1% <ul style="list-style-type: none"> ○ first-line: RR 1,17 (0,94;1,47), p=0,027, I²=50,6%, 11 RCTs, n=3,244

	<ul style="list-style-type: none"> ○ switch: RR 1,21 (0,72; 2,02), p=0,001, I²=67,3%, 10 RCTs, n=1.577 ○ alle Studien ohne Maraviroc: RR 1,06 (0,85;1,32), p=0,026, I²=45,1%, 16 RCTs, n=3.491 ○ Studien mit hoher Viruslast: RR 1,24 (1,03;1,49), p=0,325, I²=12,8%, 10 RCTs, n=1.103 <p>sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • overall there were 176 SAEs in the dual-therapy group compared with the 145 in the triple-therapy group. The pooled OR for SAEs for the dual-therapy compared with the triple-therapy group was 1.16 (95% CI 0.92–1.48) with low heterogeneity (I²=0.0%) • The OR of for resistance mutations in dual-therapy group was 2.11 (95% CI 1.32–3.36) with negligible or low heterogeneity (I²=0.0%). <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>However, in ART-naive patients, dual therapy was associated with a higher risk of virological failure than in those who had previously received ART and had achieved virological suppression. After excluding trials that used maraviroc, the risk of failure in first-line dual therapy decreased substantially (from 20% higher risk to 7% higher risk). In patients with a baseline viral load of more than 100 000 copies per mL, dual therapy was associated with a 25% higher risk of failure than with standard triple therapy, which decreased to 17% (with the 95% CI crossing null) after excluding trials containing maraviroc.</p>
<p>Jiang J et al., 2016 [38]. Dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to RAL- or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: a meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this study is to review the evidence for DTG use in clinical settings, including its efficacy and safety.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: therapy-naive HIV-positive patients</p> <p>Intervention / Komparator: DTG (INI) versus EFV (NNRTI) and RAL(INI)</p> <p>Endpunkt: virological and immunological responses, clinical and laboratory adverse events (AEs)</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Juli 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Four unique studies were included with the use of DTG in antiretroviral therapy-naive patients.</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: GRADE and Jadad Score</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien: Alle Studien hatten einen Jadad Score von 5. DTG combined with abacavir/lamivudine (ABC/3TC) or tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) resulted in a significantly better virological outcome with a mITT</p>

	<p>relative risk (RR) of 1.07 (95 % confidence interval (95 % CI 1.03–1.12). Evidence further supported use of DTG had a better virological suppression in the 50 mg once daily group (MITT RR 1.07; 95 % CI 1.03–1.12) as well as in the sub-analysis in dolutegravir/efavirenz (DTG/EFV) and dolutegravir/raltegravir (DTG/RAL) groups (RR 1.09, 95 % CI 1.03–1.15; RR 1.06, 95 % CI 0.98–1.15, respectively).</p> <p>In the matter of safety of DTG-based regimen, the risk of any event was RR 0.98 (95 % CI 0.94–1.01), the risk of serious adverse events (AEs) was RR 0.84 (95 % CI 0.62–1.15), and the risk of drug-related serious AEs was RR 0.33 (95 % CI 0.13–0.79).</p> <p>4. Fazit der Autoren: Tese results show that DTG 50 mg given once daily combined with an active background drug provides superior virological control and fewer adverse reactions compared with raltegravir 400 mg or efavirenz 600 mg given twice daily.</p>
<p>Li Si et al., 2014 [42]. Effectiveness and Safety of Rilpivirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, in Treatment-Naive Adults Infected with HIV-1: A Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung The aim of this study was to determine the effectiveness and safety of rilpivirine in treatment-naive adults infected with HIV-1</p> <p>2. Methodik Population: treatment-naive adults infected with HIV-1 Intervention: RPV (Rilpivirine) Komparator: EFV (Efavirenz) Endpunkt: effectiveness and safety Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): to October 2013 in Medline, EMBASE, CINAHL, the Cochrane Controlled Trial Register database, CBMdisc, and Chinese Medical Current Contents (CMCC) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n=2522) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Included studies with high quality (weighted Jadad score =4,0) • No significant difference in the viral load between the RPV group and the EFV group (RR, 1.03; 95% CI, 0.99-1.07; $I^2=0\%$) • No sign. differences in mean changes from baseline in CD4 cell counts at week 48 between RPV group and EFV group (RR, 1.04; 95% CI, 0.85-1.24; $I^2=70,6\%$). • higher risk of virological failure at week 48 for RPV (RR, 1.70; 95% CI, 1.21-2.38; $I^2=0\%$) • lower risk of rash (any grade) at week 48 for RPV than for EFV (RR, 0.11; 95% CI, 0.03-0.33; $I^2=37,4\%$) • lower incidence of neurological events of interest with RPV than with EFV (RR, 0.52; 95% CI, 0.45, 0.60; $I^2=29,8\%$) <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • The overall meta-analysis results demonstrated that non-inferior antiviral

	<p>efficacy was observed in viral load comparable with EFV at 48 weeks ($P > .05$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 HIV-1 infection.
<p>Hemkens LG et al., 2015 [24]. Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naive HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung To assess effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based treatments, including commonly used fixed dose co-formulations, on various patient-important outcomes and surrogate markers in ART-naive patients</p> <p>2. Methodik Population: adult HIV-infected patients without prior exposure to antiretroviral therapy Intervention: TDF based treatment Komparator: any other ART without TDF Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mortality, AIDS-defining events, virological failure, • fractures, cardiovascular events, renal failure, rash, • quality of life, • CD4 cell count, HDL-, LDL-, total cholesterol, triglycerides, estimated glomerular filtration rate (eGFR), proteinuria, bone mineral density (BMD), and body fat change. <p>Literatursuche: up to 01/2015 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS, Science Citation Index, and the WHO Global Health Library</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 trials (8297 patients)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p> <p>3. Ergebnisse <i>Study quality</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • High risk of bias in 17 of 22 studies due to open study design, unclear randomization process and high attrition bias (large proportions of randomized patients not or not clearly included in analyses) • Low risk of bias in 2 studies • Unclear risk of bias in 3 studies <p><i>Results: TDF-based regimens versus other regimens</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinical events and deaths (18 studies): no sign. differences <ul style="list-style-type: none"> ○ RR for death: 0.88 (95%CI 0.60 to 1.30), $I^2=0\%$ ○ RR for AIDS: 0.82 (95%CI 0.58 to 1.16), $I^2=0\%$ ○ RR for fractures: 0.97 (95%CI 0.68 to 1.37), $I^2=0\%$ ○ Effects similar in studies comparing TDF/FTC with ABC/3TC. • no outcome data on quality of life • Data on cardiovascular events, renal failure, proteinuria, and rash

	<p>were very inconsistently reported using very heterogeneous definitions and were therefore not pooled</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virological failure at 48 weeks (16 trials): no sign. differences <ul style="list-style-type: none"> ○ RR for “free of virological failure” (HIV-1-RNA levels <50 copies/ml) 1.03 (95%CI 0.99–1.07), $I^2=50\%$ ○ Similar effects in trials comparing TDF/FTC with ABC/3TC (RR 1.02; 0.95–1.10), $I^2=79\%$ • CD4 cell count (14 trials): no sign. difference <ul style="list-style-type: none"> ○ mean difference (MD ;95%CI): 0.55 cells/ml (-15.24 to 16.33); $I^2=72\%$ • Lipid levels (8 trials): significantly decreased with TDF-based regimens versus other regimens: MD (95%CI): <ul style="list-style-type: none"> ○ LDL-cholesterol -9.53 mg/dl (-12.16 to -6.89); $I^2=14\%$ ○ HDL-cholesterol -2.97 mg/dl (-4.41 to -1.53); $I^2=39\%$ ○ total cholesterol -18.42 mg/dl (-22.80 to -14.04); $I^2=54\%$ ○ triglycerides -29.77 mg/dl (-38.61 to -20.92); $I^2=0\%$ ○ Similar effects in trials comparing TDF/FTC-based regimens with ABC/3TC-based regimens. • Estimated glomerular filtration rate (8 trials) <ul style="list-style-type: none"> ○ Renal function significantly decreased over 48 weeks with TDF-based regimens vs other regimens: mean difference (95%CI): -3.47 ml/minute (-5.89 to -1.06); $I^2=74\%$ • Bone mineral density (4 trials) <ul style="list-style-type: none"> ○ greater relative decrease with TDF-containing treatments: MD (95%CI): hip: -1.41% (-1.87 to -0.94; $I^2=0\%$); lumbar spine: -1.26% (-1.84 to -0.68; $I^2=0\%$); ○ Similar effects in trial (n=1) comparing TDF/FTC with ABC/3TC • Body fat (2 studies): No significant difference in changes of trunk and limb fat, no heterogeneity between trials <p>4. Fazit der Autoren: This analysis found no different comparative effects of TDF-based and non-TDF-based treatments on mortality, AIDS-defining events, fractures, CD4 cell count, and virological failure. Tenofovir disoproxil fumarate-based regimens were associated with more favorable lipid levels, but reduced BMD and eGFR. Effects were similar in trials comparing TDF/FTC versus ABC/3TC-based regimens, in particular for virological failure in relation to baseline viral load</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Eingeschränkte Ergebnissicherheit aufgrund des hohen Verzerrungspotentials der Einzelstudien und der z.T. hohen Heterogenität zw. den Studien</p>
<p>Kryst J et al., 2015 [41]. Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of</p>	<p>1. Fragestellung Systematic review and meta-analysis of RCT in order to establish differences between efavirenz-based regimens and other regimens recommended by clinical experts to be used in HIV-infected patients previously untreated with antiretroviral therapy</p> <p>2. Methodik Population: adult HIV-infected patients without prior exposure to antiretroviral therapy</p>

<p>Randomized Controlled Trials</p>	<p>Intervention: efavirenz</p> <p>Komparator: any other, commonly used treatment (studies assessing placebo as a comparator were excluded)</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progression of disease or death, • virological response to treatment, • safety profile (defined as risk of adverse events and discontinuation of the treatment due to adverse events). <p>Suchzeitraum: up to December 2013 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the Trip Database</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 34 RCTs included in SR (26 RCTs included in MA)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score (0-5) + allocation concealment</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Methodological quality of included studies:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jadad scores ranged from 1 to 4, mostly due to a lack of blinding and insufficient data about randomization methods used • Only four of the included studies provided information about allocation concealment. <p><i>Efavirenz vs non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) added to the background regimen (10 studies)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • NNRTI: <ul style="list-style-type: none"> ○ nevirapine in 5 studies ○ rilpivirine in 3 studies ○ etravirine in 1 study + lersivirine in 1 study (not included in MA) • No statistically significant differences in <ul style="list-style-type: none"> ○ death (RR 1.06; 95% CI: 0.66–1.68; $p>0.05$, $I^2=0\%$), or ○ composite outcome—disease progression or death (RR 1.28; 95% CI: 0.86–1.90; $p>0.05$, $I^2=46\%$). • No stat. sign. differences in proportion of patients with virological response at weeks 48–52 (plasma VL below 50 copies/ml: RR 1.00; 95% CI: 0.96–1.04; $p>0.05$, $I^2=0\%$). • Risk of discontinuation due to intolerance: RR 1.01; 95% CI: 0.82–1.24; $p>0.05$, $I^2=68\%$ <p><i>Efavirenz vs integrase strand transfer inhibitor (InSTI) added to the background regimen (6 studies)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • InSTI: <ul style="list-style-type: none"> ○ raltegravir in 2 trials ○ elvitegravir in combination with cobicistat in 2 trials ○ dolutegravir in 2 trials • no statistically significant differences in <ul style="list-style-type: none"> ○ death (RR 1.24; 95% CI: 0.33–4.61; $p>0.05$, $I^2=15\%$) ○ proportion of patients with pVL<50 copies/ml at week 96 (RR 1.04; 95% CI: 0.99–1.09; $p>0.05$, $I^2=5\%$). • Stat. sign. higher proportion of patients with pVL<50 copies/ml at

	<p>week 48 with InSTI (RR 1.06; 95% CI: 1.03–1.10; $p < 0.05$, $I^2 = 0\%$),</p> <ul style="list-style-type: none"> • higher risk of discontinuation of therapy due to AE for efavirenz-based regimens (RR 2.30; 95% CI: 1.60–3.31; $p < 0.05$, $I^2 = 22\%$), <p><i>Efavirenz vs ritonavir-boosted protease inhibitor (bPI) added to the background regimen (15 studies)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • PI: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lopinavir and atazanavir in 8 and 5 trials, respectively, ○ amprenavir, indinavir and fosamprenavir in single studies, • Note: 4 studies additionally included patients with a limited previous exposure to HAART therapy • No statistically significant differences in <ul style="list-style-type: none"> ○ death (RR 1.05; 95% CI: 0.84– 1.32; $p > 0.05$, $I^2 = 0\%$) ○ disease progression defined in 3 studies as an occurrence of AIDS-defining events (RR 1.18; 95% CI: 0.88–1.58; $p > 0.05$, $I^2 = 0\%$), ○ proportion of patients with plasma viral loads < 50 copies/ml at weeks 48–52 (RR 0.94; 95% CI: 0.86–1.04; $p > 0.05$, $I^2 = 73\%$) and at weeks 96–104 (RR 0.98; 95% CI: 0.80–1.19; $p > 0.05$, $I^2 = 76\%$), ○ risk of discontinuation of treatment due to its intolerance (RR 1.16; 95% CI: 0.87–1.55; $p > 0.05$, $I^2 = 24\%$) ○ risk of grade 3/4 AE (RR 0.85; 95% CI: 0.57–1.25; $p > 0.05$, $I^2 = 78\%$) <p><i>efavirenz vs CC chemokine receptor type 5 (CCR5) antagonist added to the background regimen</i></p> <p><u>Vicriviroc (1 study):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • higher rates of virologic failure in vicriviroc groups (25 mg and 50 mg once a day) compared with efavirenz group <p><u>Maraviroc: 1study</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • no statistically significant differences in <ul style="list-style-type: none"> ○ disease progression defined as an occurrence of C category events indicating a development of AIDS (RR 1.99; 95% CI: 0.76–5.26; $p > 0.05$) at week 48. ○ death at 96-week (RR 1.50; 95% CI: 0.25–8.90; $p > 0.05$). ○ virological outcomes: plasma VL below 50 copies/ml at week 48 (RR 0.94; 95% CI: 0.85–1.04; $p > 0.05$) and at week 96 (RR 0.94; 95% CI: 0.83–1.07; $p > 0.05$). ○ risk of grade 3/4 AE at week 48 (RR 1.23; 95% CI: 0.94–1.61; $p > 0.05$) and at week 96 (RR 1.16; 95% CI: 0.91–1.47; $p > 0.05$), • significantly higher risk of discontinuation of therapy due to AE for efavirenz-based regimen (RR 3.26; 95% CI: 1.86–5.70; $p < 0.05$), which was confirmed for both 48 and 96-week follow-up. <p>4. Fazit der Autoren: Results of the present meta-analysis support the current clinical guidelines for antiretroviral-naive, HIV-infected patients. Efavirenz-based therapy should be considered as one of the most preferred treatment options in ART-naive patients, however it should be prescribed with caution in patients with underlying psychiatric conditions. Results of recent studies suggests good efficacy and beneficial safety</p>
--	---

	<p>profile of drugs from new classes of antiretroviral agents (integrase inhibitors, CCR5 antagonists) compared with other initial regimens used nowadays in clinical practice for the treatment of HIV-infected patients, however more data from further, reliable RCTs are needed to confirm above results.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Studien weisen je nach Endpunkt z.T. beträchtliche Heterogenität auf</p>
<p>Pillay P et al., 2013 [47].</p> <p>Outcomes for Efavirenz versus Nevirapine-Containing Regimens for Treatment of HIV-1 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To review virological outcomes in HIV-1 infected, treatment-naive patients on regimens containing EFV versus NVP from randomised trials and observational cohort studies</p> <p>2. Methodik: SR of RCTs and observational cohort studies</p> <p>Population: adult HIV-infected patients not previously treated with ART</p> <p>Intervention: Efavirenz containing regimens in a combination of three antiretroviral drugs only</p> <p>Komparator: Nevirapine containing regimens in a combination of three antiretroviral drugs only</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Virologic outcomes: plasma HIV-1 RNA • Treatment termination/discontinuation (any cause) • mortality <p>Literaturrecherche: up to May 2013 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 38 (10 RCTs, 15 prospective cohort studies, 13 retrospective cohort studies)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias assessment: random sequence generation (selection bias), allocation concealment (selection bias), blinding of participants and personnel (performance bias), blinding of outcome assessment (detection bias), selective reporting (reporting bias), comparability of baseline groups, application of intent-to-treat analysis, and proportion lost to follow up • Overall quality of evidence using GRADE • Where sufficient studies were available, publication bias was assessed visually using funnel plots. <p>Heterogenität</p> <p>examined using the χ^2 statistic with a significance level of >0.10, and the I^2 statistic with an I^2 estimate greater than 50% was considered indicative of moderate to high levels of heterogeneity</p> <p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • "Third drug" comparison: <ul style="list-style-type: none"> ○ majority of studies: EFV 600mg once daily vs NVP 200mg twice

	<p>daily.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 study: weight adjusted EFV dose ○ 2 studies: NVP 400 mg once daily ○ 15 studies did not report NVP dosage, and were all assumed to use 200 mg twice daily <ul style="list-style-type: none"> ● Backbone: NRTI used differed between studies: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stavudine (d4T)/3TC in 21 studies; 9 studies did not use this NRTI backbone at all. ○ AZT/3TC in 21 studies; 9 studies did not use this backbone at all. ○ TDF/3TC or TDF/FTC was used less frequently, in only 7 studies. ○ 7 studies did not report on NRTI backbones. ● Risk of bias: <ul style="list-style-type: none"> ○ RCTs: all open label, only 2 of 10 reported on allocation concealment, 5 of 10 reported loss to follow up ● Quality of evidence: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>evidence from RCTs</u> was considered to be high quality for critical outcomes: no evidence of serious risk of bias, inconsistency, imprecision or indirectness ○ <u>evidences from observational studies</u>: very low quality, mainly due to risk of bias (lack of random sampling, baseline imbalances, and retrospective design), and inconsistency in the direction and imprecision in CI around the point estimates. <p><i>Results: EFV vs NVP</i></p> <p>Virologic failure</p> <ul style="list-style-type: none"> ● data from RCT (n=6): RR 0.85 [0.73– 0.99], $I^2 = 0\%$ ● data from observational studies (n=9): RR 0.65 [0.59–0.71]; $I^2 = 54\%$ <p>Virologic success</p> <ul style="list-style-type: none"> ● data from RCT (n=8): 1.04 [95%CI 1.00–1.08], $I^2 = 0\%$ ● data from observational studies (n=13): 1.06 [1.00– 1.12]; $I^2 = 68\%$ <p>Mortality</p> <ul style="list-style-type: none"> ● data from RCT (n=4):RR 0.81[0.47, 1.37] $I^2 = 30\%$ ● data from observational studies (n=8): RR 0.76 [0.67–0.87], $I^2 = 0\%$ <p>Treatment discontinuation (any cause)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● data from RCT (n=5): RR 0.83 [0.55–1.25] I^2: k.A ● data from observational studies (n=7): RR=0.89 [0.73–1.08], I^2: k.A. <p>4. Fazit der Autoren: EFV-based first line ART is significantly less likely to lead to virologic failure compared to NVP-based ART.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Evidenz aus RCTs wurde mit hoch bewertet, obwohl alle Studien ein offenes Design aufwiesen und größtenteils keine Informationen zu allocation concealment gegeben wurden</p>
<p>Kawalec P et al., 2013 [40]. Nevirapine-Based Regimens in HIV-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare effectiveness of nevirapine-based regimens with other antiretroviral schedules used as an initial treatment of HIV-infected antiretroviral-naive subjects</p>

<p>Infected Antiretroviral-Naive Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</p>	<p>2. Methodik</p> <p>Population: adult HIV-infected patients not previously treated with antiretroviral therapy.</p> <p>Intervention: nevirapine</p> <p>Komparator: any other, commonly used treatment schedule (studies assessing placebo as a comparator were excluded).</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • clinical progression of disease or death, • virological response (defined as undetectable plasma HIV RNA), • risk of AE ; discontinuation of study because of AE <p>Suchzeitraum: up to December 2012 in Medline, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and the Trip Database</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score (0-5) + Allocation concealment</p> <p>Heterogenität: Clinical heterogeneity was assessed by examining the characteristics of the featured studies, whereas the statistical heterogeneity was assessed using the chi-square test, with a significance level of $p < 0.10$. A fixed effects model was used when no statistical heterogeneity was detected; otherwise the random effects model was used.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Methodological quality of included RCTs was poor</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 RCT with Jadad-Score =1 • 8 RCT with Jadad Score =2 • 1 RCT with Jadad Score =3 <p><u>Effectiveness of adding nevirapine vs one nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) to the background regimen</u></p> <p>comparison of nevirapine vs efavirenz as NNRTI</p> <ul style="list-style-type: none"> • (Inclusion of 1 study with patients with previous limited exposure of antiretroviral therapy) • no stat. sign. difference in disease progression or death (3 studies, RR 0.78; 95% CI: 0.53-1.16; $p > 0.05$; $I^2 = 46\%$), • no stat. sign. difference in virological response (plasma VL below 400 copies/ml (2 studies): RR 1.00; 95% CI: 0.95-1.05; $p > 0.05$; $I^2 = 21\%$ and below 50 copies/ml (3 studies): RR 1.03; 95% CI: 0.95-1.11; $p > 0.05$; $I^2 = 0\%$) in weeks 48-52 • risk of assigned treatment discontinuation due to intolerance was comparable in both arms (4 studies, RR 1.25; 95% CI: 0.99-1.60; $p > 0.05$; $I^2 = 31\%$); <p><u>Effectiveness of adding nevirapine vs ritonavir-boosted protease inhibitor (bPI) to the background regimen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 trials included truly antiretroviral naive patients; 4 other studies recruited patients with limited prior antiretroviral exposure. • no stat. sign. differences in disease progression or death (3 studies,

	<p>RR 1.01; 95% CI: 0.65-1.58; p>0.05; I²=52%),</p> <ul style="list-style-type: none"> no stat. sign. differences in proportions of patients with plasma VL <50 copies/ml at week 48 (RR 0.90; 95% CI: 0.77-1.06; p>0.05; I²=62%). no stat. sign. differences in AE of grade 3/4 (3 studies, RR 1.34; 95% CI: 0.68-2.66; p>0.05; I²=69%) stat. sign. higher risk of treatment discontinuation due to AE in nevirapine group compared to the 2 PI-based regimen (7 studies, RR 3.10; 95% CI: 1.14-8.41; I²=71%); <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Our data demonstrate the comparable efficacy of nevirapine-based therapy versus other regimens recommended as initial therapy for HIV-infected patients (PI-based and efavirenz-based treatments). Concerning safety, special groups of patients can achieve significant clinical benefits from nevirapine-based regimens.</p> <p>5. Hinweise FBMed</p> <p>z.T. beträchtliche Heterogenität</p>
<p>Messiaen P et al., 2013 [45].</p> <p>Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To review the evidence for integrase inhibitor use in clinical settings.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV-infected patients (antiretroviral therapy-naive patients and treatment-experienced patients with either virological failure or switching to integrase inhibitors while virologically suppressed.)</p> <p>Intervention: integrase inhibitors(INI; raltegravir, elvitegravir, dolutegravir)</p> <p>Komparator: others than INI</p> <p>Endpunkte: efficacy</p> <p>Suchzeitraum: April 2006 - November 2012</p> <p>Studiendesign: inclusion of RCTs, non-RCTs, retrospective analysis of these trials, cohort studies or cross-sectional studies</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):48 (davon 59% RCTs); 16 RCTs included in MA</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: GRADE</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Hier Ergebnisse der MA</p> <p><i>Characteristics of the included studies →Tab. 3</i></p>

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

	INI (n =)	CTR (n =)	Regimen	Analysis time point (w)
ART-naïve patients				
STARTMRK [16]	281	282	RAL 400 mg bd + TDF/FTC vs. EFV + TDF/FTC	48
Protocol 004 [21]	160	38	RAL 100, 200, 400 or 600 mg bd + TDF/3TC vs. EFV + TDF/3TC	48
GS-236-014 [26]	48	23	EVG/COBI single tablet qd + TDF/FTC vs. EFV + TDF/FTC	48
GS-236-0102 [25]	348	352	EVG/COBI/FTC/TDF qd vs. EFV/TDF/FTC	48
SPRING-1 [28]	155	50	DTG 10,25 or 50, 100 mg + TDF/FTC or ABC/3TC vs. EFV + TDF/FTC or ABC/3TC	48
SINGLE [14]	414	419	DTG 50 mg + ABC/3TC vs. EFV/TDF/FTC	48
GS-236-0103 [31]	353	355	EVG/COBI/FTC/TDF qd vs. ATV/r + TDF/FTC	48
SPARTAN [13]	63	31	RAL 400 mg bd + ATV vs. ATV/r + TDF/FTC	24
PROGRESS [32]	101	105	RAL 400 mg bd + LPV/r vs. LPV/r + TDF/FTC	24
RADAR [33]	40	40	RAL 400 mg bd + DRV/r vs. DRV/r + TDF/FTC	24
ART-experienced patients with virological failure				
BENCHMRK 1 and 2 [2]	461	237	RAL 400 mg bd + NNRTI + NRTI vs. Placebo + NNRTI + NRTI	24
Protocol 005 [34,37]	134	45	RAL 200, 400 or 600 mg bd + optimized BR vs. placebo + optimized BR	24
GS-183-105 [38]	205	73	EVG/RTI 20, 50 or 1,25 mg bd + optimized BR vs. PI/r + optimized BR	24
ART-experienced patients switching suppressive therapy				
SWITCHMRK 1 and 2 [48]	353	354	RAL 400 mg bd + BR vs. LPV/r vs. BR	24
SPRAL [49]	139	134	RAL 400 mg bd + BR vs. PI/r vs. BR	32
EASIER ANRS 138 [50]	85	85	RAL 400 mg bd + BR vs. T20 vs. BR vs. T20 or RAL (2-24w)	24

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

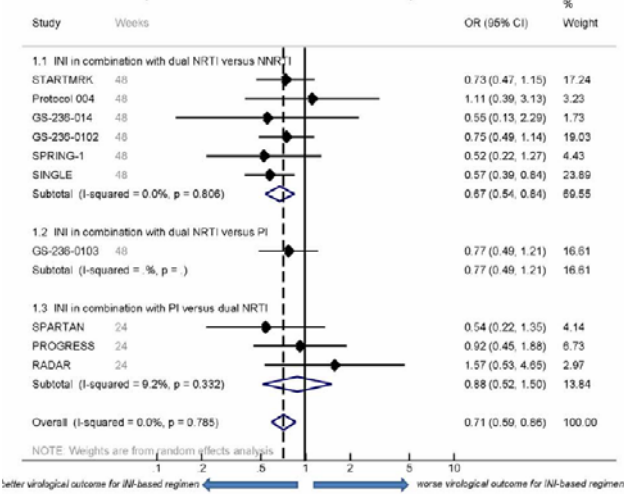
Results of MA for virological outcome (number of patients achieving HIV RNA below 50 copies/ml)

→Figure

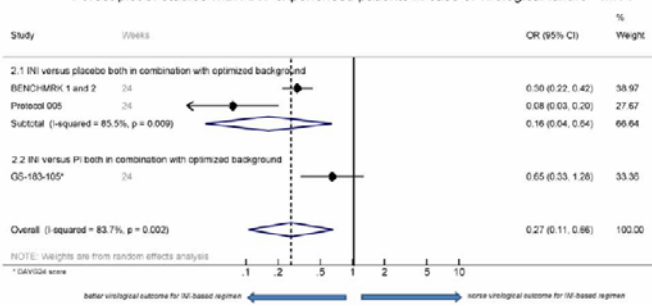
A: treatment naïve patients

B + C: treatment experienced patients

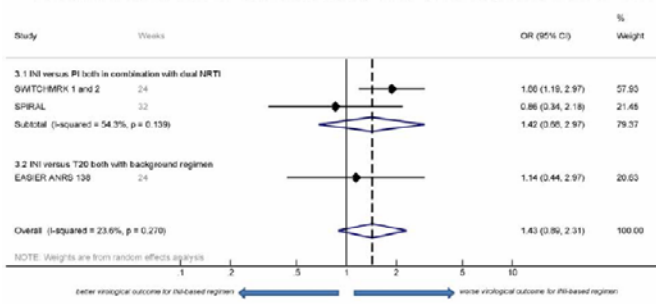
A Forest plot of studies with ART-naive patients - mITT



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

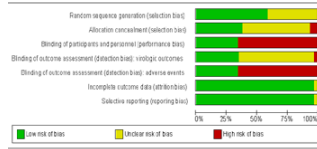


C Forest plot of studies with ART-experienced patients switching with suppressed viral load - mITT



	<p>Figure 3. Forest Plot of mITT meta-analyses. Panel A: Forest plot showing the meta-analysis of mITT data extracted from studies with therapy-naive patients; Besides an overall analysis, three sub-analyses for three different comparisons are depicted. The black line indicates OR = 1, signifying no benefit of the INI arm compared to the non-INI arm. The dotted line shows the odds ratio of all included studies. The individual odds ratios as well as the proportionate weight in the overall analysis are shown in the right column. Panel B: Forest plot showing the meta-analysis of mITT data extracted from studies with ART-experienced patients in case of virological failure. Panel C: Forest plot showing the meta-analysis of mITT data extracted from studies with ART-experienced patients switching with suppressed viral load. mITT = modified intention-to-treat; ART = antiretroviral treatment; INI = integrase inhibitor; (N)NRTI = (non-)nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; T20 = enfuvirtide. OR = odds ratio.</p> <p>Summary:</p> <p>Therapy-naive patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • favorable odds ratios (OR) for integrase inhibitor-based regimens were observed, (OR 0.71, 95% CI 0.59–0.86), high quality • Integrase inhibitors combined with protease inhibitors only did not result in a significant better virological outcome, moderate quality <p>Treatment experienced patients:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidence supported integrase inhibitor use following virological failure (OR 0.27; 95% CI 0.11–0.66), moderate quality • switching to integrase inhibitors from a high genetic barrier drug during successful treatment was not supported (OR 1.43; 95% CI 0.89–2.31), low quality <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Based on the meta-analyses, treatment with INIs in combination with dual NRTI showed to be more beneficial for treatment-naive patients compared to other currently used treatment strategies. Also in treatment-experienced patients with virological failure, use of INIs proved to be beneficial as well. However, in successfully treated patients with a history of therapy failure, switching a high genetic barrier drug towards an INI was not supported.</p>
<p>Cruciani M et al., 2014 [6].</p> <p>Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To review the available evidence on efficacy of abacavir (ABC)</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV-infected adults (treatment naive as well as antiretroviral-experienced participants)</p> <p>Intervention: abacavir-containing ART</p> <p>Komparator: non-abacavir-containing ART</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary: rates of patients with VL below the pre-defined cut-off (<50 copies/mL and/or 200–500 copies/mL) at 48 w and/or at 96 w. • Secondary: AE requiring treatment interruption and/or switching <p>Suchzeitraum: up to June 2014 (update of search performed for Cruciani 2011)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>Heterogenität: assessment of statistical heterogeneity using Tau², Cochran's Q and I² statistics.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p>

• Risk of bias:



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

o **Table 2.** Abacavir versus controls: summary of the pooled outcome data

Outcome or subgroup	Studies	Participants	Effect estimate, RR (95% CI)	P	Heterogeneity (I ²), %
Rates of patients with HIV RNA below the cut-off					
<50 copies/mL, 48 weeks	5	3321	0.99 (0.94–1.05)	0.81	54
ABC versus TDF					
ABC versus other	14	3936	0.99 (0.89–1.09)	0.76	65
<50 copies/mL, 96 weeks					
ABC versus TDF	4	1877	0.99 (0.90–1.09)	0.82	0
ABC versus other	9	2457	not performed ^a		83
<200–500 copies/mL, 48 weeks					
ABC versus TDF	2	718	not performed ^a		93
ABC versus other	12	3746	not performed ^a		80
<200–500 copies/mL, 96 weeks					
ABC versus TDF	3	1420	0.98 (0.92–1.05)	0.61	30
ABC versus other	11	3304	0.99 (0.92–1.06)	0.76	63
ABC versus TDF according to baseline VL					
48 weeks					
overall	6	4118	0.98 (0.94–1.03)	0.50	54
<100000 copies/mL	5	2202	1.01 (0.99–1.03)	0.19	0
>100000 copies/mL	5	1916	0.96 (0.90–1.03)	0.22	36
96 weeks					
overall	4	2003	0.98 (0.93–1.03)	0.73	0
<100000 copies/mL	4	1272	0.99 (0.93–1.04)	0.62	1
>100000 copies/mL	3	731	0.97 (0.87–1.08)	0.54	0
Discontinuation for adverse events					
ABC versus TDF	7	3051	1.26 (0.99–1.61)	0.06	0
ABC versus other	16	4778	0.68 (0.56–0.83)	0.0001	27

ABC, abacavir; TDF, tenofovir. Results are provided for all possible comparisons and separately for subgroups of studies comparing ABC with TDF or with other cART regimens. ^aNot performed due to the high heterogeneity (I² > 75%).

4. Fazit der Autoren: Our cumulative, cross-sectional data suggest a similar virological efficacy of abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine

	<p>regardless of the baseline VL.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> • Review differenziert nicht nach Therapielinie • z.T. hohe Heterogenität zwischen den Studien
<p>Sprenger HG et al., 2014 [51].</p> <p>A systematic review of a single-class maintenance strategy with nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in HIV/AIDS</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the antiviral efficacy of maintenance therapy with NRTI-only regimens and to evaluate the metabolic effects of this strategy</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV infected patients treated successfully in induction phase with three- or four-drug standard cART (patients could be ART-naive or experienced at beginning of induction regimen)</p> <p>Intervention: NRTI only regimens (mainly ABC/3TC/ZDV)</p> <p>Komparator: PI or NNRTI-based cART</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primary: virological failure, ○ Secondary: change in CD4+ T-cell count, lipid profile and SAE <p>Suchzeitraum: up to 03/2013 in Medline, Embase</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):11 RCT + 3 observational studies</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score, New-Ottawa Scale</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Study quality</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 4 of 11 RCT with good methodological quality based on Jaded score, none of the trials was blinded ○ 1 of 3 observational studies with good quality based on New-Ottawa Scale <p><i>NRTI-only maintenance therapy after suboptimal regimens</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • none of the RCTs showed a significant higher rate of virological failure in the triple-NRTI arm compared to a PI arm or NNRTI arm • in some studies there was a trend toward a higher failure rate in the NRTI-only arm, especially in patients with earlier exposure to NRTI mono- or dual therapy • note: most studies used a high HIV-a RNA threshold (>400 copies/ml) for virological failure; majority of PI used in all studies were unboosted <p><i>Maintenance therapy after successful first line ART therapy in ART naive subjects</i></p> <p><u>NRTI-only maintenance compared to a PI-based regime:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 RCT demonstrate that maintenance therapy with triple-NRTI is treatment option compared to continuation of a PI-based regimen (based on virological failure)

	<p><u>NRTI-only maintenance compared to an NNRTI-based regimen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Triple NRTI maintenance is non-inferior to an NNRTI-based regimen based on virological failure (3 RCTs) • Better lipid profil with triple NRTI <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: Triple-NRTI maintenance regimens appear to be non-inferior compared to standard two-class triple (or even quadruple) regimens, whether PI or NNRTI-based.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed</p> <p>Keine Meta-Analyse durchgeführt</p>
<p>Baril J et al., 2014 [3].</p> <p>A meta-analysis of the efficacy and safety of unboosted atazanavir compared with ritonavir-boosted protease inhibitor maintenance therapy in HIV-infected adults with established virological suppression after induction</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and safety of switching from a ritonavir (RTV)-boosted PI to unboosted ATV compared with continuing on an RTV-boosted PI regimen in adult HIV-1-positive patients after patients showed established virological suppression through an induction phase of PI/RTV-based highly active antiretroviral therapy (HAART).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: HIV-1-infected adults (treatment experienced: i.e., during an induction phase, they had received a regimen including an RTV boosted PI and had achieved and maintained virological suppression).</p> <p>Intervention unboosted ATV (400 mg per day)</p> <p>Komparator: RTV boosted ATV (300 mg ATV and 100 mg RTV per day) or another RTV-boosted PI</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • maintenance of virological suppression (defined as the proportion of patients maintaining HIV-1 RNA levels below specified thresholds [i.e. <50 and < 400 HIV-1 RNA copies/mL] during the study maintenance phase • change in CD4 cell counts • safety: mean lipid levels [i.e. total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL) and highdensity lipoprotein (HDL)], renal function parameters (e.g. creatinine) and the occurrence of hyperbilirubinaemia (i.e. grades 2–4), jaundice and scleral icterus. <p>Literaturrecherche: up to August 2012 in PubMed, EMBASE, CENTRAL, Cochrane Reviews and DARE, additionally search for proceedings from International AIDS Society, Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy and the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): n=5 (1249 patients)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias</p> <p>Funding by Bristol-Myers Squibb</p> <p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Study characteristics</i></p>

- 2 studies compared PI/RTV combination (lopinavir/RTV; or lopinavir/RTV, indinavir/RTV or saquinavir/RTV) vs. unboosted ATV
- 3 studies compared ATV/RTV vs. unboosted ATV
- NRTI backbone: lamivudine and abacavir regimen commonly used; tenofovir much less frequently used
- length of maintenance: 24-48 weeks

Risk of bias

- 3 studies: adequate quality; 2 studies: acceptable

Table 2 Qualitative risk of bias assessment summary

Trial	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding*	Incomplete outcome data addressed	Free of selective reporting	Free of other bias
Ghose et al. 2010 [3]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Gardell et al. 2009 [20]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Wohl et al. 2012 [18]	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear
Squires et al. 2010 [14]	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Soriano et al. 2008 [19]	Unclear	No	Yes	Yes	Yes	Unclear

*Yes indicates a low risk of bias.

*Studies were open label; however, given objective outcome measures, it was determined that a low risk of bias was present and therefore 'Yes' is entered in the table.

Efficacy results

- virological efficacy: unboosted ATV vs PI/RTV: → n.s.
 - HIV RNA < 50 copies/mL: RR 1.04; 95% CI 0.99-1.10 ; I²=0%
 - HIV RNA < 400 copies/mL: RR 1.05; 95% CI 0.99-1.11; I²=0%
- change in CD4 counts: MD14.10; 95% CI -13.27-41.48; I²=53%

Safety results

- lipid parameters: unboosted ATV vs PI/RTV
 - significant reduction in total cholesterol (MD -14.7 mg/ dL; 95% CI -20.96 to -8.49; P < 0.00001),
 - triglycerides (MD -51.15 mg/dL; 95% CI -78.36 to -23.94; P = 0.0002)
 - LDL cholesterol (MD = -5.56 mg/dL; 95% CI -9.71 to -1.41; P = 0.009)
 - No significant differences in HDL cholesterol
- Sign. lower risk of grade 2-4 hyperbilirubinaemia with unboosted ATV compared with ATV/RTV (RR 0.43; 95% CI 0.21 to 0.89; P = 0.02; I² = 0%)

4. Fazit der Autoren: The meta-analysis demonstrated that switching patients with virological suppression from an RTV-boosted PI to unboosted atazanavir leads to improvements in safety (i.e. blood parameter abnormalities) without sacrificing virological efficacy.

Ford N et al., 2013 [10].
Comparative Efficacy of Lamivudine and Emtricitabine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials

1. Fragestellung
To assess the comparative efficacy of lamivudine and emtricitabine as a core component of the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone
2. Methodik
Population: treatment-naïve or treatment-experienced HIV-positive adult patients
Intervention/ Komparator: lamivudine (3TC) and emtricitabine (FTC) as part of combination antiretroviral therapy
 - Inclusion of trials where partner drugs in the regimen were identical or

	<p>could be considered to be comparable.</p> <ul style="list-style-type: none"> We allowed for comparisons between tenofovir and abacavir provided the study population did not begin treatment with a viral load $\geq 100,000$ copies/ml, as trials have concluded comparable efficacy for these two drugs below this threshold <p>Endpunkte: virological success and virological failure</p> <p>Suchzeitraum: up to March 31 2013/June 30 2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> study quality assessed following criteria developed by the Cochrane Collaboration. overall quality of the evidence was assessed using GRADE
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 studies were done in treatment-naive patients, 7 studies in treatment-experienced patients 3 trials had the same backbone regimens; the rest compared tenofovir and abacavir. (siehe Anhang: Tab.1 Study characteristics) <p>Treatment success was not significantly different in any of the 12 trials:</p> <ul style="list-style-type: none"> In the three trials that directly compared lamivudine and emtricitabine (with identical backbone) the relative risk for achieving treatment success was non-significant for both trials (RR 1.03, 95%CI 0.96–1.10; P = 0.3). pooled relative risk for treatment success (from trials with identical and comparable backbone) was non-significant (RR 1.00, 95% CI 0.97–1.02; $I^2 = 0$). This result was not different in any of the pre-defined subgroups (test for heterogeneity for all subgroups: $p=0.1$), or if random-effects methods were used to pool the data (RR 0.99, 95%CI 0.96–1.01). <p>Treatment failure: all but one study found no difference in the risk of treatment failure:</p> <ul style="list-style-type: none"> pooled relative risk was not statistically significant (RR 1.08, 95%CI 0.94–1.22; $I^2 = 3.4\%$), Subgroup differences were not apparent ($p=0.1$ for all subgroups). <p>Two of the three trials with identical backbone regimens provided data on AE:</p> <ul style="list-style-type: none"> In trial FTC302, no difference in the incidence of any grade 3 or 4 adverse event was reported. In trial FTC-303/350, 4% of patients discontinued treatment due to adverse events in the FTC arm and there were no discontinuations in the 3TC arm. <p>Validity of results</p> <ul style="list-style-type: none"> GRADE assessment rated the quality of the evidence overall to be moderate: <ul style="list-style-type: none"> Risk of bias was judged to be low no evidence of publication bias ($p = 0.3$ using Egger's test for funnel plot asymmetry).

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Results of all studies were consistent for the critical outcomes of virological suppression and failure. <p>Concern was noted with respect to possible indirectness resulting from the inclusion of trials with nonidentical backbone regimens but the direction of this bias would be expected to favour emtricitabine.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: The results of this review should not be understood as definitive evidence of equivalence. Nevertheless, the overall findings provide supportive evidence for the recommendations of current international and national treatment guidelines to treat emtricitabine and lamivudine as interchangeable and reassurance to countries that, for reasons of affordability or availability have opted for lamivudine as part of first line antiretroviral therapy.</p> <p>5. Hinweise durch FBMed Keine Differenzierung nach Vorbehandlung</p>
<p>Ford N et al., 2015 [11]. Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials</p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the safety of EFV compared with other antiretroviral agents in first-line therapy and to describe the frequency of neuropsychiatric adverse events among patients exposed to EFV</p> <p>2. Methodik Durchführung des SR nach einem a priori definierten Protokoll Population: antiretroviral-naive HIV-positive adults and children. Intervention: EFV irrespective of dose Komparator: non-EFV-based regimens as part of an identical backbone combination therapy Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primary: drug discontinuation due to adverse event <ul style="list-style-type: none"> ○ Secondary: <ul style="list-style-type: none"> ○ severe (grade, 3–4) clinical adverse events, ○ severe laboratory adverse events, and ○ toxicity-related mortality. ○ proportion of patients experiencing neuropsychiatric adverse events <p>Suche: from inception to October 2014 in MEDLINE, EMBASE, LILACS, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 42 trials Qualitätsbewertung: Cochrane Risk of Bias Tool auf Einzelstudienbene; GRADE für studienübergreifende Bewertung der Quality of Evidence</p> <p>3. Ergebnisdarstellung <i>Study quality</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 81% of studies failed to report on approach to allocation concealment; only 33% of the studies blinded participants and patients; Loss to

follow-up was less than 10% for 74% of the studies and in most instances was nondifferential (79%); and for the majority of trials (86%), there was no evidence of selection bias or outcome reporting (86%).

- some statistical evidence of publication bias (0.06 using Egger test for funnel plot asymmetry).

Results

Discontinuations due to AE (moderate quality of evidence)

- lower risk with EFV compared to nevirapine (9 studies: RR: 0.7, 95% CI: 0.53 to 0.98; $I^2=34,10\%$; RD: -3.6, 95% CI: -6.6 to -0.6).
- higher risk with EFV compared to:
 - low-dose EFV (1 study: RR: 3.1, 95% CI: 1.3 to 7.7; RD: 4.0, 95% CI: 1.0 to 7.0),
 - rilpivirine (4 studies: RR: 2.0, 95% CI: 1.0 to 3.8; $I^2=71,8\%$; RD: 4.1, 95% CI: 1.3 to 6.8),
 - tenofovir (1 study: RR: 3.6, 95% CI: 1.4 to 9.6; RD: 7.7, 95% CI: 2.4 to 13.0),
 - atazanavir (5 studies: RR: 1.4, 95% CI: 1.1 to 1.8, $I^2=0\%$; RD: 2.6, 95% CI: 0.6 to 4.6),
 - maraviroc (1 study: RR: 3.3, 95% CI: 1.9 to 5.7; RD: 9.4, 95% CI: 5.3 to 13.5).
 - dolutegravir (2 studies: RR: 4.3, 95% CI: 2.2 to 8.3, $I^2=0\%$; absolute risks not significantly different) and
 - raltegravir (3 studies: RR: 2.7, 95% CI: 1.1 to 6.9, $I^2=0\%$; absolute risks not significantly different)

Severe clinical AE

No sign. differences for any drug comparison

Severe laboratory AE

- lower risk comparing EFV with atazanavir/r (RD: -77.1, 95% CI: -91.9 to -62.4; relative differences were not significant)
- higher risk comparing EFV with dolutegravir (2.8, 95% CI: 0.2 to 5.3, relative differences were not significant)
- other differences were observed.

Severe neuropsychiatric AE

- Higher risk for EFV compared with
 - atazanavir/ r (RR: 2.4, 95% CI: 1.5 to 3.8; RD: 3.7, 95% CI: 1.8 to 5.5),
 - dolutegravir (RR: 16.7, 95% CI: 2.0 to 137.8; RD: 3.0, 95% CI: 1.4 to 4.6),
 - maraviroc (RR: 5.3, 95% CI: 1.6 to 18.1; RD: 3.6, 95% CI: 1.3 to 5.9),
- absolute differences were higher for EFV compared with abacavir (RD: 6.0, 95% CI: 2.4 to 9.6).
- No other differences were observed

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren: EFV use is associated with a higher risk of treatment discontinuation compared with a number of other antiretroviral drugs, with a greater (and expected) frequency of CNS

events. Although most CNS events were mild, and suicide ideation is rare, even mild adverse events are a concern from a public health perspective because they may lead to decreased adherence to treatment. Future decisions about keeping or replacing EFV in first-line therapy, particularly in low- and middle-income settings, should take into account other factors, such as the good virological efficacy, low cost, availability as once-daily combination, compatibility with tuberculosis drugs, and wide experience of using this antiretroviral drug.

5. Hinweise durch FBMed

für die sekundäre Endpunkten liegen keine Informationen bzgl. zugrundeliegender Studienanzahl und GRADE-Bewertung vor

Leitlinien

<p>BHIVA, 2016 [5]. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update)</p>	<p>Guideline of the British HIV Association: To provide guidance on best clinical practice in the treatment and management of adults with HIV infection with antiretroviral therapy (ART).</p>
<p>Methodik: Update der Leitlinienversion von 2013</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syst. Literaturrecherche/-bewertung • Konsensusprozess • Beteiligung von 2 Patientenvertretern an der LL-Entwicklung • öffentl. Stellungnahmeverfahren <p>Literaturrecherche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • October 2011 – August 2014 in Medline, Embase, The Cochrane library • Abstracts from selected conferences were searched between 1 January 2011 and July 2015 • For the 2016 interim update the panel reviewed newly licensed products and the writing panel developed a consensus opinion based on critic endpoints; appropriate sections were updated. Formal GRADE analysis of these products will be included in the 2017 update. Small changes were made to the virological failure section. All 2016 amendments are highlighted. <p>LoE/GoR: BHIVA has adopted the modified GRADE system for its guideline development.</p>	
<p>Strength of recommendation</p>	
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')
<p>Quality of Evidence</p>	
Grade A	Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results from well-performed RCTs, or overwhelming evidence of some other sort (such as well-executed observational studies with consistent strong effects and exclusion of all potential sources of bias). Grade A implies confidence that the true effect lies close to the estimate of the effect.
Grade B	Grade B evidence means moderate-quality evidence from randomized trials that suffer from serious flaws in conduct, inconsistency, indirectness, imprecise estimates, reporting bias, or some combination of these limitations, or from other study designs with special strengths such as observational studies with consistent effects and exclusion of most potential sources of bias.
Grade C	Grade C evidence means low-quality evidence from controlled trials with several very serious limitations or observational studies with limited evidence on effects and exclusion of most potential sources of bias.
Grade D	Grade D evidence on the other hand is based only on case studies, expert judgement or observational studies with inconsistent effects and a potential for substantial bias, such that there is likely to be little confidence in the effect estimate.

In addition to graded recommendations, good practice points (GPP) were formulated, which are recommendations based on the clinical judgement and experience of the working group

The guidelines will be next fully updated and revised in 2017

Hinweis: Detaillierte Darstellung der Methodik sowie die Bewertung der Evidenz nach GRADE findet sich in den Appendixes der Leitlinie verfügbar

Empfehlungen

Adults

What to start

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

Table 5.1. Summary recommendations for choice of ART

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

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

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

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

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

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

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

Which nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone

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

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

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

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

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

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

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

Adolescents

	<p>Adolescents include all young people defined by WHO as those aged between 10 and 19 years, and young adults aged between 20 and 24 years [1]. For the purposes of these guidelines we will consider adolescents living with HIV by route of transmission: perinatally acquired HIV infection (PaHIV) and behaviourally infected HIV (BaHIV).</p> <p>For behaviourally infected young people >18 years of age, the management of their HIV disease and associated considerations should be in accordance with BHIVA adult guidelines. The management of adolescents aged less than 16 years within paediatric care should be in accordance with Children's HIV Association (CHIVA) guidelines (http://www.chiva.org.uk/professionals/health/guidelines/index.html) and the Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) treatment guidelines [2]. There are limited data and no randomised controlled trial data on long-term complications of PaHIV and ART exposure throughout physical maturity, and the following recommendations are based on pragmatic and good clinical practice.</p> <p>8.9.1 Recommendations for management of HIV, ART and sexual and reproductive health specifically for perinatally acquired HIV</p> <ul style="list-style-type: none"> Avoid standard-dose (600mg) efavirenz-based regimens in any young person <50kg, with any history of mental health or psychological or neurocognitive problems. <p>Young adults and adolescents (YAA) represent a uniquely vulnerable group who have poor health outcomes compared to younger children and older adults living with the same condition. This is a feature of lifestyle, adolescent behaviour, lack of engagement in health care services and primary care and often lack of social support. As such, any service providing care for YAA living with HIV must offer appropriate youth-centred services, with an open-door policy, non-judgemental care provision, and opening hours consistent with educational commitments.</p> <p>8.9.2 UK Epidemiology for YAA with PaHIV</p> <p>With antiretroviral therapy, the significant fall in HIV-associated morbidity and mortality for perinatally infected children has resulted in increasing numbers entering adolescence and transitioning towards adult services [3,4]. Over 90% of children diagnosed in the UK and reported to the National study of HIV and Pregnancy (NSHPC) are followed prospectively in the Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS; www.chipscohort.ac.uk). Data to the end of March 2014 shows that of 1873 children ever reported, 595 have already transferred to adult services, at a median age of transfer of 17 years [4].</p> <p>8.9.3 Transition Process for YAA with PaHIV</p> <p>Transfer to adult services had been associated with increased disease-related morbidity and mortality for a wide range of chronic conditions of childhood prompting the National Service Framework (NSF) 2004 to set standards for the healthcare of young people [5]. Subsequently the Department of Health (DH) has produced a wealth of resources to guide the development of transitional care services [6–8]. Transition is defined as 'A planned, purposeful, process resulting in the point of transfer to adult services'. While several different transition models are described, the key to a successful transition is communication, forward planning and maintaining a young person-centred approach [9,10]. HIV-specific transitional care guidance is available through CHIVA and set within the CHIVA Standards (www.chiva.org.uk) [10].</p> <p>8.9.4 UK Epidemiology for YAA with BaHIV</p> <p>Public Health England (PHE) surveillance data reveals 736/5,967 (12%) of new HIV diagnoses in 2013 were in young adults aged 15–24 years. Routes of transmission were: sex between men (n=462); heterosexual contact (n=152); and IVDU (n=4). Both the proportion and number of new HIV diagnoses among MSM aged 15–24 years have increased over the past decade, from 8.7% (250/2,420) in 2004 to 16% (460/2,950) in 2013 [11].</p> <p>8.9.5 Neurocognitive Impact of HIV in YAA</p> <p>The neurocognitive impact of living with HIV on the developing adolescent brain is becoming increasingly apparent, with poorer school performance, increased psychiatric diagnoses and particular difficulties in executive functioning for PaHIV YAA [12–14]. Recent data suggest that more than two-thirds of treatment-naïve BaHIV YAA meet criteria for a diagnosis of HIV-associated neurocognitive disorders, with the most common deficits being in memory and fine motor skills [15]. Optimising virological control with further investigation and referral to expert neurology HIV clinics is recommended.</p> <p>8.9.6 Antiretroviral therapy</p> <p>8.9.6.2 Toxicity</p> <p>At standard dose, increased efavirenz toxicity associated with higher plasma drug levels has been reported in adults of lower weight, a weight band that will include many YAA [19]. Additionally, reports of a potential increase in suicidal risk associated with efavirenz is of concern in an age group where suicide is the second most common cause of death in the UK, and is more than three times as common in males when compared to females [20]. Rates of suicide more than double in those aged 20–24 compared with those aged 15–19; suicide has been reported in PaHIV YAA in adult care [20,21].</p> <p>Prolonged ART exposure resulting in lipodystrophy, at an age when body image is so important, may have a negative impact on psychological wellbeing and a potential impact on adherence to ART [22,23]. Growth stunting and delayed puberty in PaHIV YAA and dermatological conditions associated with HIV, such as scarring from shingles, molluscum contagiosum and seborrhoeic dermatitis may further exacerbate issues around body image and self worth. Multidisciplinary team assessment that includes dietetics, psychology and where appropriate, referral for cosmetic surgery is required.</p>
--	---

<p>WHO, 2016 [53].</p> <p>Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection (Second edition, 2016)</p>	<p>Leitlinie der WHO</p> <p>These consolidated guidelines provide guidance on the diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection, the care of people living with HIV and the use of antiretroviral (ARV) drugs for treating and preventing HIV infection.</p> <hr/> <p>Methodik: Update der Leitlinienversion von 2013</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • syst. Literaturrecherche, • Konsensusprozess <p>(Such)zeitraum: This edition updates the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs following an extensive review of evidence and consultations in mid-2015, shared at the end of 2015, and now published in full in 2016.</p> <p>LoE & GoR: Bewertung der Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach GRADE</p> <p>Weitere Dokumente zur Methodik und Bewertung der Evidenz finden sich auf der WHO Internetseite.</p> <hr/> <p>Empfehlungen</p> <p>Age groups and populations</p> <p>The following definitions for adults, adolescents, children and infants are used in these guidelines for the purpose of implementing recommendations for specific age groups. It is acknowledged that countries may have other definitions under national laws:</p> <p>[...]</p> <ul style="list-style-type: none"> • An adolescent is a person 10–19 years of age inclusive. • A child is a person 1 to younger than 10 years of age. • An infant is a child younger than 1 year of age.
--	--

Existing recommendation (not changed in 2016)

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

Existing recommendation (reviewed and updated in 2016)

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

NEW

New recommendation (2016)

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

What to start: First-line ART

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

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

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

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

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


^d Conditional recommendation, moderate-quality evidence.

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

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

First-line ART for adults

Recommendations

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


^a Adults include pregnant and breastfeeding women, for whom additional guidance is found in Box 4.3.

3TC lamivudine, AZT zidovudine, d4T stavudine, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, NVP nevirapine, TDF tenofovir
Source: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/av2013/download/en>).

First-line ART for adolescents

Recommendations

First-line ART for adolescents should consist of two NRTIs plus an NNRTI or an INSTI:

- TDF + 3TC (or FTC) + EFV as a fixed-dose combination is recommended as the preferred option to initiate ART (strong recommendation, low-quality evidence).
- TDF + 3TC (or FTC) + DTG or TDF + 3TC (or FTC) + EFV₄₀₀^a may be used as alternative options to initiate ART (conditional recommendation, low-quality evidence). 

If preferred regimens are contraindicated or not available, one of the following alternative options is recommended (strong recommendation, moderate-quality evidence):

ABC + 3TC + EFV
ABC + 3TC + NVP
AZT + 3TC + EFV
AZT + 3TC + NVP
TDF + 3TC (or FTC) + NVP

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

First-line ART for children 3–10 years of age

Recommendations

For children 3 to less than 10 years of age, the NRTI backbone should be one of the following, in preferential order (conditional recommendation, moderate-quality evidence^a):

- ABC + 3TC
- AZT or TDF + 3TC (or FTC).

For children 3 years and older, EFV is the preferred NNRTI for first-line treatment and NVP is the preferred alternative (strong recommendation, low-quality evidence).

^a Strength of evidence reviewed in 2015.

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

Table 4.15. Preferred second-line ART regimens for adults, adolescents, pregnant women and children

Population		Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
Adults and adolescents		2 NRTIs + EFV (or NVP)	2 NRTIs ^b + ATV/r or LPV/r	2 NRTIs ^b + DRV/r ^c
		2 NRTIs + DTG		
Pregnant or breastfeeding women		2 NRTIs + EFV (or NVP)	2 NRTIs ^b + ATV/r or LPV/r	2 NRTIs ^b + DRV/r
Children	Less than 3 years	2 NRTIs + LPV/r	2 NRTIs ^b + RAL	Maintain the failing LPV/r-based regimen and switch to 2 NRTIs ^b + EFV at 3 years of age
		2 NRTIs + NVP	2 NRTIs ^b + LPV/r	
	3 years to less than 10 years	2 NRTIs + LPV/r ^a	2 NRTIs ^b + EFV	2 NRTIs ^b + RAL ^d
		2 NRTIs + EFV (or NVP)	2 NRTIs ^b + LPV/r	2 NRTIs ^b + ATV/r ^d

^a ATV/r can be used as an alternative PI for children older than 3 months of age.

^b If ABC+ 3TC or TDF + 3TC (or FTC) was used in the first-line failing regimen, AZT + 3TC should be used in second-line and vice versa.



^c RAL + LPV/r can be used as an alternative second-line regimen in adults and adolescents.

^d DRV/r can be used as an alternative PI option in special situations.

3TC lamivudine, ABC abacavir, ATV atazanavir, AZT zidovudine, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, NRTI nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NVP nevirapine, PI protease inhibitor, r or RTV ritonavir, RAL raltegravir.

Second-line ART for adults and adolescents



Recommendations

- Second-line ART in adults should consist of two nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a ritonavir-boosted protease inhibitor (PI).
- The following sequence of second-line NRTI options is recommended:
 - After failure on a TDF + 3TC (or FTC)-based first-line regimen, use AZT + 3TC as the NRTI backbone in second-line regimens.
 - After failure on an AZT or d4T + 3TC-based first-line regimen, use TDF + 3TC (or FTC) as the NRTI backbone in second-line regimens.
- Use of NRTI backbones as a fixed-dose combination is recommended as the preferred approach (strong recommendation, moderate-quality evidence).
- Heat-stable fixed-dose combinations of ATV/r and LPV/r are the preferred boosted PI options for second-line ART (strong recommendation, moderate-quality evidence).
- Heat-stable fixed-dose combinations of DRV/r can be used as an alternative boosted PI option for second-line ART (conditional recommendation, low-quality evidence). 
- A combination of RAL plus LPV/r can be used as an alternative second-line ART regimen (conditional recommendation, low-quality evidence). 

Source: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Second-line ART for children

Recommendations

- After failure of a first-line LPV/r-based regimen, children younger than 3 years should be switched to a RAL-based second-line regimen (conditional recommendation, very low-quality evidence). 
- After failure of a first-line LPV/r-based regimen, children older than 3 years should be switched to a second-line regimen containing two NRTIs plus EFV or RAL (conditional recommendation, very low-quality evidence). 
- After failure of a first-line NNRTI-based regimen, children should be switched to a boosted PI-based regimen. LPV/r or ATV/r are preferred (conditional recommendation, very low-quality evidence).
- After failure of a first-line regimen of ABC or TDF + 3TC (or FTC), the preferred NRTI backbone option for second-line ART is AZT + 3TC (strong recommendation, low-quality evidence).
- After failure of a first-line regimen containing AZT or d4T + 3TC (or FTC), the preferred NRTI backbone option for second-line ART is ABC or TDF + 3TC (or FTC) (strong recommendation, low-quality evidence).

Source: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Third-line ART

	<p>Recommendations</p> <ul style="list-style-type: none"> • National programmes should develop policies for third-line ART (conditional recommendation, low-quality evidence). • Third-line regimens should include new drugs with minimal risk of cross-resistance to previously used regimens, such as INSTIs and second-generation NNRTIs and PIs (conditional recommendation, low-quality evidence). • Patients on a failing second-line regimen with no new ARV drug options should continue with a tolerated regimen (conditional recommendation, very low-quality evidence). <p><small>Source: Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).</small></p>																
<p>Günthard HF et al., 2016 [23].</p> <p>Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2016 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel</p>	<p>Zielsetzung/Fragestellung</p> <p>To provide updated recommendations for the use of antiretroviral therapy in adults (aged ≥18 years) with established HIV infection, including when to start treatment, initial regimens, and changing regimens, along with recommendations for using ARVs for preventing HIV among those at risk, including pre-exposure and post-exposure prophylaxis.</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • internationale Expertengruppe, • syst. Literaturrecherche, • Konsensusprozesse <p>Suchzeitraum: Comprehensive literature searches were conducted in the PubMed and EMBASE databases through April 2016.</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="300 1032 855 1104"> <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="300 1142 960 1384"> <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> <p>Empfehlungen</p>	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																

Recommendations for When to Start Antiretroviral Therapy^a

- Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all viremic patients with established HIV infection, regardless of CD4 cell count (evidence rating A Ia).
- Initiation of ART is recommended as soon as possible in the setting of acute HIV infection (evidence rating B III).
- Planned discontinuation of early ART after a specific duration of treatment is not recommended outside a research setting (evidence rating A Ia).^b
- Initiation of ART is recommended for individuals who have persistent undetectable viral load without ART but have declining CD4 cell counts (evidence rating B III).

^a See text for essential details and cautions.

^b The recommendation or the evidence rating has not changed substantially since the 2014 report.

Recommendations for Initial ART Regimens^a

- Recommended initial regimens (listed in alphabetic order by INSTI component):
 - Dolutegravir/abacavir/lamivudine (evidence rating A Ia)
 - Dolutegravir plus TAF/emtricitabine (evidence rating A Ia)^b
 - Elvitegravir/cobicistat/TAF/emtricitabine (evidence rating A Ia)^b
 - Raltegravir plus TAF/emtricitabine (evidence rating A III)
- HLA-B*57:01 testing should be performed prior to abacavir use (evidence rating A Ia); those who test positive should not be given abacavir (evidence rating A Ia).
- Tenofovir disoproxil fumarate is not recommended for individuals with or at risk of kidney or bone disease (osteopenia or osteoporosis) (evidence rating B III).
- Recommended initial regimens for individuals in whom an INSTI is not an option (listed in alphabetic order by non-INSTI component):
 - Darunavir (boosted) plus TAF (or TDF)/emtricitabine or abacavir/lamivudine (evidence rating A Ia)^b
 - Efavirenz/TDF/emtricitabine (evidence rating A Ia)
 - Rilpivirine/TAF (or TDF)/emtricitabine (evidence rating A Ia)^b
- Initial 2-drug regimens are recommended only in rare situations in which a patient cannot take abacavir, TAF, or TDF (evidence rating B Ia).
- HIV-infected pregnant women should initiate ART for their own health and to reduce the likelihood of HIV transmission to their infant (evidence rating A Ia).^c
- For HIV-infected patients with hepatitis B virus coinfection should initiate ART that contains TDF or TAF (evidence rating A Ia), lamivudine or emtricitabine, and a third component (evidence rating A Ia).
- Entecavir may be used to treat hepatitis B virus infection (evidence rating A III). If HIV RNA is not suppressed, entecavir should be avoided because it can select for drug-resistant HIV (evidence rating A III).
- HIV-infected patients with hepatitis C virus coinfection should start an ART regimen with drugs that do not have significant drug interactions with hepatitis C virus therapies (evidence rating A Ia).
- Tenofovir disoproxil fumarate is not recommended for patients with osteopenia or osteoporosis (evidence rating B III).
- Monitoring for development of kidney disease with estimated glomerular filtration rate, urinalysis, and testing for glycosuria and albuminuria or proteinuria is recommended when ART is initiated or changed and every 6 months (along with HIV RNA) once HIV RNA is stable (evidence rating B III).
- Tenofovir disoproxil fumarate should be avoided or dose adjusted in patients with a creatinine clearance rate below 60 mL/min (evidence rating A Ia).
- Tenofovir alafenamide is not recommended in patients with a creatinine clearance rate below 30 mL/min (evidence rating A Ia).
- Tenofovir disoproxil fumarate or TAF should be discontinued if a patient's renal function worsens, particularly if there is evidence of proximal tubular dysfunction (evidence rating A Ia).
- HIV-infected patients with end-stage renal disease should be evaluated for kidney transplantation with expectation of high rates of patient and graft survival (evidence rating A Ia).

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

^a See text for essential details and cautions. Components separated with a slash (/) indicate that they are available as coformulations.

^b TDF may be substituted for TAF if TAF is not available for the patient.

^c The recommendation or the evidence rating has not changed substantially since the 2014 report.

Ergänzende Dokumente

<p>DAIG, ÖAIG, 2015 [8].</p> <p>Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, (Version auf der Basis der Konsensus-konferenz vom 11.12.2015)</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: Therapie der HIV</p>																			
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: siehe „<u>sonstige methodische Hinweise</u>“</p> <p>LoE/GoR</p> <p>Die Empfehlungen zur Therapieeinleitung wurden in folgender Weise abgestuft:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Einstufung</th> <th>Erklärung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Soll erfolgen“</td> <td>Die Therapie ist eindeutig indiziert.</td> </tr> <tr> <td>„Sollte erfolgen“</td> <td>Die Therapie ist indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar.</td> </tr> <tr> <td>„Kann erfolgen“</td> <td>Die Therapie ist vertretbar.</td> </tr> <tr> <td>„Soll nicht erfolgen“</td> <td>Die Therapie ist nicht indiziert.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Empfehlungen zur Auswahl der Substanzen bzw. Kombinationen wurden wie folgt abgestuft:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Einstufung</th> <th>Erklärung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>„Empfohlen“</td> <td>Bevorzugte Substanz bzw. Kombination.</td> </tr> <tr> <td>„Alternative“</td> <td>Kann gegeben werden, kann für bestimmte Patienten die bevorzugte Wahl darstellen.</td> </tr> <tr> <td>„Nicht empfohlen“</td> <td>Nur für begründete Einzelfälle, prinzipiell aber vertretbar.</td> </tr> <tr> <td>„Nicht angezeigt“</td> <td>Soll nicht gegeben werden.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Sonstige methodische Hinweise:</u> Diese Leitlinie stellt eine konsensbasierte S2k-Leitlinie dar. Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine Angabe von 'Evidenz'- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der 'Evidenz' zugrunde liegt. Somit wurde sie lediglich als ergänzendes Dokument aufgeführt.</p> <p>Initialtherapie der HIV-Infektion (empfohlene Wirkstoffe bzw. Kombinationen)</p> <p>2.3 Nukleosid (NRTI)/Nukleotidanaloga (NNRTI) bzw. Kombinationen</p> <p>Aufgrund prospektiver randomisierter Studien (84), ihrer vergleichbaren antiviralen Wirksamkeit sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Primärkombination sein. Abacavir, Tenofovir und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Lamivudin bzw. Emtricitabin erhältlich.</p> <p>2.3.1 Empfohlene Kombinationen</p> <p>Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen. Wo nötig (z.B. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, Intoleranz), können Einzelsubstanzen verordnet werden.</p> <p><u>Tenofovir-Disoproxilfumarat/Emtricitabin, TDF/FTC:</u></p> <p>Die Kombination von Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) und FTC ist in Kombination mit einem geboosteten PI, NNRTI oder INI gut wirksam und besser verträglich als Zidovudin/Lamivudin (85-87). TDF kann zu einer proximal-tubulären Dysfunktion und zu progredienter Niereninsuffizienz führen. Es geht mit</p>	Einstufung	Erklärung	„Soll erfolgen“	Die Therapie ist eindeutig indiziert.	„Sollte erfolgen“	Die Therapie ist indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar.	„Kann erfolgen“	Die Therapie ist vertretbar.	„Soll nicht erfolgen“	Die Therapie ist nicht indiziert.	Einstufung	Erklärung	„Empfohlen“	Bevorzugte Substanz bzw. Kombination.	„Alternative“	Kann gegeben werden, kann für bestimmte Patienten die bevorzugte Wahl darstellen.	„Nicht empfohlen“	Nur für begründete Einzelfälle, prinzipiell aber vertretbar.	„Nicht angezeigt“
Einstufung	Erklärung																			
„Soll erfolgen“	Die Therapie ist eindeutig indiziert.																			
„Sollte erfolgen“	Die Therapie ist indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar.																			
„Kann erfolgen“	Die Therapie ist vertretbar.																			
„Soll nicht erfolgen“	Die Therapie ist nicht indiziert.																			
Einstufung	Erklärung																			
„Empfohlen“	Bevorzugte Substanz bzw. Kombination.																			
„Alternative“	Kann gegeben werden, kann für bestimmte Patienten die bevorzugte Wahl darstellen.																			
„Nicht empfohlen“	Nur für begründete Einzelfälle, prinzipiell aber vertretbar.																			
„Nicht angezeigt“	Soll nicht gegeben werden.																			

einer stärkeren Minderung der Knochendichte einher als die Kombination von Abacavir und Lamivudin (88;89). Die Kombination von TDF und FTC wird **empfohlen**.

Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin, TAF/FTC:

Tenofovir ist seit kurzem in einer Kombinationstablette mit FTC und Elvitegravir/Cobicistat als Tenofovir-Alafenamid (TAF) verfügbar. TAF weist eine geringere Nieren- und Knochen-toxizität als TDF auf⁵ und wird in der o.g. Kombination anstelle von TDF **empfohlen**. Kurz nach dem Erscheinen dieser Leitlinien ist mit der Verfügbarkeit von TAF in weiteren Ein-Tabletten-Regimen und für freie Kombinationen zu rechnen.

Abacavir/Lamivudin, ABC/3TC:

ABC/3TC ist in Kombination mit einem PI/r, NNRTI oder INI gut wirksam und im Allgemeinen gut verträglich. ABC kann eine u.U. lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktionen (HSR) auslösen. Das Auftreten ist mit dem HLA-B*5701 Antigen assoziiert (90;91), dessen Vorhandensein vor Therapie ausgeschlossen werden muss (92). Trotz HLA-B*5701-Negativität können in Einzelfällen HSR auftreten, sodass die Notwendigkeit zur diesbezüglichen Aufklärung und Überwachung nicht entfällt. Die Langzeitverträglichkeit von ABC/3TC ist gut, bei niedriger Inzidenz von Lipoatrophie und Fettstoffwechselstörungen.

Die ACTG5202-Studie ergab eine virologische Unterlegenheit von ABC/3TC gegenüber TDF/FTC bei einer Plasmavirämie von >100.000 Kopien/ml sowohl bei Kombination mit ATV/r als auch mit EFV (93;94), eine Meta-Analyse von 12 klinischen Studien spricht ebenfalls für eine geringere Wirksamkeit als TDF/FTC (95), während eine weitere, wesentlich umfangreichere Meta-Analyse eine vergleichbare Wirksamkeit von ABC/3TC und TDF/FTC (96).

In einer Reihe von Kohortenanalysen und Fallkontrollstudien ergab sich eine Assoziation des aktuellen oder kurz zurückliegenden Abacavir-Gebrauchs mit dem Auftreten von Myokardinfarkten und Koronareignissen(97;98)⁶. Eine Metaanalyse randomisierter Studien bestätigte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch den Einsatz von ABC nicht (99;100). Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte der Einsatz von ABC dennoch sorgfältig abgewogen werden. Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als "**empfohlen**" erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B*5701-negativen Patienten⁷.

2.3.2 Weitere Kombinationen von Nukleosidanaloga

Tenofovir-DF/Lamivudin, TDF/3TC:

Tenofovir-DF kann auch mit 3TC kombiniert werden. Dabei kann von guter Wirksamkeit und Verträglichkeit ausgegangen werden. Es existiert keine Fixkombination; die Kombination wurde in weniger Studien eingesetzt, und es gibt Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von bzw. mehr Resistenzen unter 3TC als unter FTC (101-105). Die Kombination stellt eine **Alternative** zu TDF/FTC dar.

Zidovudin/Lamivudin, ZDV/3TC:

Für die Kombination ZDV/3TC liegen langjährige Erfahrungen vor; sie muss jedoch zweimal täglich eingenommen werden. Die virologische Wirksamkeit ist mit TDF/FTC (101;106-109) und ABC/3TC (110) vergleichbar, die Abbruchrate aufgrund der Toxizität jedoch höher als unter TDF/FTC. Im Vergleich zu den beiden anderen Kombinationen ist der Anstieg der CD4+ T-Zellen etwas geringer (110;111). Es zeigte sich ein deutlicherer Trend zur peripheren Lipoatrophie unter ZDV/3TC gegenüber TDF/FTC. Es wird daher **nicht empfohlen**.

2.4 Integrase-Inhibitoren (INI)

Dolutegravir, DTG:

DTG weist in Kombination mit TDF/FTC und ABC/3TC im Vergleich zu EFV und DRV/r eine bessere virologische Wirksamkeit auf und ist RAL nicht unterlegen (67;69). Unter DTG traten im Vergleich zu EFV und RAL bei Therapieversagen seltener Resistenzmutationen auf; in der FLAMINGO-Studie kam es bei virologischem Versagen weder unter DRV/r noch unter DTG zu Resistenzmutationen. Dolutegravir wird für die Initialtherapie **empfohlen**.

Raltegravir, RAL:

RAL weist in Kombination mit TDF/FTC über 48 (112) und 96 Wochen (113;114) eine vergleichbare Wirksamkeit wie EFV plus TDF/FTC, weniger Nebenwirkungen und nach 192 Wochen eine leicht bessere Wirksamkeit(72) auf. Wegen unterlegener virologischer Wirksamkeit einer Einmaldosierung (115) ist die Einnahme zweimal täglich erforderlich. RAL wird für die Primärtherapie **empfohlen**.

	<p><u>Elvitegravir, EVG, in Kombination mit TDF/FTC/Cobicistat und in Kombination mit TAF/FTC/Cobicistat:</u></p> <p>EVG bedarf eines pharmakologischen „Boostings“ durch Cobicistat. Es ist nur als Kombinationspräparat (s.o.) verfügbar. In Kombination mit TDF/FTC ist es EFV und ATV/r nicht unterlegen bei vergleichbarer Häufigkeit von Nebenwirkungen (70;71;116;117). Nachteile sind pharmakokinetische Interaktionen mit Begleitmedikamenten aufgrund des „Boostings“ mit Cobicistat, die Beschränkung auf Patienten mit einer eGFR >70 ml/min/m² und eine höhere Rate an Resistenzmutationen bei Therapieversagen im Vergleich zu ATV/r. Ab Januar 2016 ist EVG in Kombination mit TAF/FTC/Cobicistat verfügbar, das gleicher Wirksamkeit eine geringere Toxizität aufweist und eine Anwendung bis zu einer eGFR von 30 ml/min/m² ermöglicht.</p> <p>EVG wird als Kombinationspräparat mit TAF/FTC/Cobicistat mit den o.g. Einschränkungen empfohlen.</p> <p>Als Kombinationspräparat mit TDF/FTC/Cobicistat stellt EVG eine Alternative dar.</p> <p>2.5 Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)</p> <p><u>Rilpivirin, RPV:</u></p> <p>RPV ist EFV in den ECHO- und THRIVE-Studien nicht unterlegen (118-120). Einer besseren Verträglichkeit steht eine höhere virologische Versagerrate als unter EFV gegenüber, insbesondere bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL, für die es nicht zugelassen ist. Es traten mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber NNRTI und NRTI auf als unter EFV. Zur Förderung der Resorption muss es mit einer Hauptmahlzeit eingenommen werden. RPV weist eine pH-abhängige Resorption auf und kann daher nicht mit Protonenpumpen-Inhibitoren kombiniert werden. RPV wird einmal täglich gegeben und ist auch in einer Fixkombination mit TDF und FTC verfügbar (s. Appendix).</p> <p>RPV wird in Kombination mit 2 NRTI mit den o.g. Einschränkungen und nur bei Pat. mit <100.000 Kopien/mL empfohlen. Diese Einstufung wurde mit mehrheitlicher Zustimmung vorgenommen (60%).</p> <p><u>Efavirenz, EFV:</u></p> <p>EFV ist Lopinavir/r und nicht mit Ritonavir geboosterten PI bezüglich der Virussuppression überlegen, im Falle eines Therapieversagens kommt es jedoch häufiger als unter PI/r und Dolutegravir zu Resistenzen (67). Es weist eine sehr gute Langzeitwirksamkeit auf. Unter EFV wurden allergische Exantheme, Fettstoffwechselstörungen und vor allem in den ersten Wochen zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schlafstörungen und Benommenheit beobachtet, die sich zumeist im Verlauf bessern. Weiterhin können psychiatrische Nebenwirkungen (Depression) auftreten. Eine Meta-Analyse klinischer Studien zeigte eine erhöhte Frequenz suizidaler Gedanken bzw. von Suizidversuchen unter EFV-haltiger Therapie(121). Neuropsychiatrische Nebenwirkungen sind die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch.</p> <p>Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte EFV wegen Teratogenität im Tierversuch zurückhaltend eingesetzt werden. Ein genereller Verzicht in dieser Situation erscheint jedoch nicht notwendig (s. auch getrennte Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft). EFV ist auch als Fixkombination mit TDF und FTC verfügbar (s. Appendix).</p> <p>EFV stellt in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga (s.o.) mit den o.g. Einschränkungen eine Alternative dar.</p>
--	--

Nevirapin, NVP:

Für NVP gibt es weniger Daten aus randomisierten prospektiven Langzeitstudien zur Initialtherapie als für EFV. In zwei prospektiven randomisierten Studien hat es sich als ähnlich wirksam erwiesen (122;123). Die Wirksamkeit ist mit der von Atazanavir/r vergleichbar (124), allerdings treten bei Therapieversagen häufiger Resistenzen auf (125). Nebenwirkungen umfassen kutane Arzneimittelreaktionen und Hepatotoxizität. Die Rate an allergischen Exanthenen ist etwa gleich wie bei EFV. Unter NVP wurde eine höhere Lebertoxizität beobachtet, für die nach Metaanalysen von prospektiven Studien (126) und Kohorten (127) weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung und höhere prätherapeutische CD4-Zellzahlen sowie eine vorbestehende Lebererkrankung Risikofaktoren darstellen (Tabelle 2). Daher sollten Frauen mit CD4+-Zellzahlen >250/μL und Männer mit einer CD4+-Zellzahl >400/μL zur Therapieeinleitung kein NVP erhalten. Bei einer späteren Umstellung auf NVP ist die aktuelle CD4+-Zellzahl nicht prädiktiv (128). Für NVP steht eine 400 mg-Tablette zur Verfügung, die eine einmal tägliche Dosierung. Zu beachten ist eine 14-tägige Dosierungsphase mit 200 mg pro Tag bei Ersttherapie. Nevirapin wird wegen relativ hoher Resistenzraten und hoher Toxizität in Kombination mit 2 NRTI **nicht empfohlen**. Diese Einstufung erfolgte mit mehrheitlicher Zustimmung (63%).

Etravirin, ETV:

ETV wies in einer Phase 2-Studie bei weniger Nebenwirkungen eine mit Efavirenz vergleichbare virologische Wirksamkeit auf (129). Es ist nur in der Therapie vorbehandelter Patienten gut untersucht, nur dafür und nur in Kombination mit einem PI/r zugelassen und wird daher für die Primärtherapie **nicht empfohlen**.

2.6 Proteaseinhibitoren (PI)

2.6.1 Empfohlene PI und Alternativen

Darunavir/r, DRV/r:

DRV/r wird in der Primärtherapie in einer Dosis von 800 mg einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es war in der ARTEMIS-Studie gegenüber Lopinavir/r nach 48 Wochen nicht unterlegen (130) und in einer weiteren per-protocol-Analyse nach 96 Wochen überlegen (131). In einer offenen Vergleichsstudie mit Dolutegravir war DRV/r bezüglich des virologischen Ansprechens signifikant unterlegen, ohne dass Resistenzen auftraten (69). DRV/r steht nicht in einer Koformulierung mit Ritonavir zur Verfügung. DRV kann auch mit Cobicistat[®] anstelle von Ritonavir kombiniert werden (132), in Österreich auch als Fixkombination (s. Appendix). Wesentliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhoe und selten Exantheme. DRV/r wird in Kombination mit 2 NRTI **empfohlen**.

Atazanavir/r, ATV/r:

ATV wird einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es ist LPV/r nach 48 und 96 Wochen nicht unterlegen, bei etwas höherer Ansprechrate als Lopinavir/r (133). Nichtunterlegenheit über 48 Wochen bestand auch im Vergleich mit NVP (124). Das Ansprechen war in der ACTG5202-Studie mit dem von EFV vergleichbar (93;94). In der offenen ACTG 5257-Studie wurde unter ATV/r eine höhere Abbruchrate v.a. wegen Ikterus beobachtet. Die virologische Wirksamkeit war mit der von Darunavir/r vergleichbar (Literaturangabe ACTG5257). Eine Koformulierung mit Ritonavir steht nicht zur Verfügung. ATV kann auch mit Cobicistat[®] anstelle von Ritonavir kombiniert werden (134). Wesentliche Nebenwirkung ist ein Ikterus durch Bilirubin-Konjugationsstörung. ATV/r weist eine Assoziation mit der Entwicklung einer Nierenfunktions Einschränkung auf. Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren erfordert eine Dosiserhöhung. ATV/r wird in Kombination mit 2 NRTI **empfohlen**. Diese Einstufung erfolgte mit mehrheitlicher Zustimmung (60%, gegen diese Einstufung wurde ein Minderheitenvotum abgegeben).

Lopinavir/r, LPV/r:

LPV/r weist eine gute langfristige Wirksamkeit auf (60;135;136). Es wird zweimal täglich gegeben; einmal tägliche Gabe ist bei unvorbehandelten Patienten möglich. Wesentliche Nebenwirkungen zeigen sich gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolisch (Anstieg der Serumlipide) (133). In der D:A:D-Kohorte wurde eine kumulative Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und eine Assoziation mit einer Niereninsuffizienz unter LPV/r beobachtet (137). Zur Einstufung als „nicht empfohlen“ bestand kein Konsens (40% dafür, 40% dagegen, 20% Enthaltungen). Die Einstufung von LPV/r als **Alternative** erfolgte mit mehrheitlicher Zustimmung (55%, gegen diese Einstufung wurde ein Minderheitenvotum abgegeben).

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: left;">Kombinationspartner 1</th> <th style="width: 5%;"></th> <th style="width: 45%; text-align: left;">Kombinationspartner 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle; font-size: 2em;">+</td> <td style="vertical-align: top;"> <p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r </td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Tabelle 2: Empfohlene und alternative Kombinationen ¹Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score >20%/10 Jahre). ² Cave: Nicht bei HIV-RNA >100.000 K/mL (keine Zulassung) ³ Kein Einsatz bei Schwangerschaft im ersten Trimenon (s. Schwangerschafts-Therapieleitlinien (unter www.daignet.de)</small></p>	Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2	<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin 	+	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r
Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2					
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir / Emtricitabin - Abacavir / Lamivudin¹ <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir + Lamivudin 	+	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elvitegravir/c (+TDF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin² <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz³ <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c - Atazanavir/r/c <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lopinavir/r 					
<p>Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2017 [46].</p> <p>Guidelines for the</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:</p> <p>These Guidelines were developed by the Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (a Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council).</p> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p>						

Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

Table 1. Outline of the Guidelines Development Process

Topic	Comment
Goal of the guidelines	Provide guidance to HIV care practitioners on the optimal use of antiretroviral agents (ARVs) for the treatment of HIV infection in adults and adolescents in the United States.
Panel members	The Panel is composed of approximately 45 voting members who have expertise in HIV care and research, and includes at least one representative from each of the following U.S. Department of Health and Human Services (HHS) agencies: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Food and Drug Administration (FDA), Health Resource and Services Administration (HRSA), and National Institutes of Health (NIH). Approximately two-thirds of the Panel members are non-governmental scientific members. The Panel also includes four to five community members with knowledge in HIV treatment and care. The U.S. government representatives are appointed by their respective agencies; other Panel members are selected after an open announcement to call for nominations. Each member serves on the Panel for a 4 year term with an option for reappointment for an additional term. See the Panel Roster for a list of current Panel members.
Financial disclosure	All members of the Panel submit a written financial disclosure annually, reporting any association with manufacturers of ARV drugs or diagnostics used for management of HIV infections. A list of the latest disclosures is available on the AIDSinfo website (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AA_FinancialDisclosures.pdf).
Users of the guidelines	HIV treatment providers
Developer	Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents—a working group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)
Funding source	Office of AIDS Research, NIH
Evidence collection	The recommendations in the guidelines are based on studies published in peer reviewed journals. On some occasions, particularly when new information may affect patient safety, unpublished data presented at major conferences or prepared by the FDA and/or manufacturers as warnings to the public may be used as evidence to revise the guidelines.
Recommendation grading	As described in Table 2
Method of synthesizing data	Each section of the guidelines is assigned to a working group of Panel members with expertise in the section's area of interest. The working groups synthesize available data and propose recommendations to the Panel. The Panel discusses all proposals during monthly teleconferences. Recommendations endorsed by the Panel are included in the guidelines.
Other guidelines	These guidelines focus on ART use for HIV-infected adults and adolescents. For more detailed discussion on the use of antiretroviral therapy (ART) for children and pre-pubertal adolescents (SMR Stages I – III), clinicians should refer to the Pediatric Antiretroviral Guidelines . These guidelines also include a brief discussion on the management of women of reproductive age and pregnant women.
Update plan	The Panel meets monthly by teleconference to review data that may warrant modification of the guidelines. Updates may be prompted by new drug approvals (or new indications, dosing formulations, or frequency of dosing), new safety or efficacy data, or other information that may have an impact on the clinical care of patients. In the event of new data of clinical importance, the Panel may post an interim announcement with recommendations on the AIDSinfo website until the guidelines can be updated with the appropriate changes. Updated guidelines are available on the AIDSinfo website (http://www.aidsinfo.nih.gov).
Public comments	A 2-week public comment period follows release of the updated guidelines on the AIDSinfo website. The Panel reviews comments received to determine whether additional revisions to the guidelines are indicated. The public may also submit comments to the Panel at any time at contactus@aidsinfo.nih.gov .

Aktualität: Last updated Oct. 17, 2017

LoE/GoR:

Basis for Recommendations

Recommendations in these guidelines are based upon scientific evidence and expert opinion. Each recommended statement includes a letter (A, B, or C) that represents the strength of the recommendation and a Roman numeral (I, II, or III) that represents the quality of the evidence that supports the recommendation (see Table 2).

Table 2. Rating Scheme for Recommendations

Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation
A: Strong recommendation for the statement	I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints
B: Moderate recommendation for the statement	II: One or more well-designed, non-randomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes
C: Optional recommendation for the statement	III: Expert opinion

Sonstige methodische Hinweise: Die LL weist methodische Mängel insbesondere der Beschreibung/Darstellung zur Literaturrecherche auf. Es finden sich keine Informationen zu relevanten Angaben wie z.B. den genutzten/durchsuchten Datenbanken oder den Suchzeiträumen. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob dieser LL eine systematische Recherche zugrunde liegt. Aufgrund der insgesamt geringen Evidenzlage zur relevanten Population, wurde die LL jedoch als ergänzende Quelle aufgenommen.

Initialtherapie

Panel's Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> An antiretroviral (ARV) regimen for a treatment-naïve patient generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in combination with a third active ARV drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a protease inhibitor (PI) with a pharmacokinetic (PK) enhancer (booster) (cobicistat or ritonavir). The Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (the Panel) classifies the following regimens as Recommended Initial Regimens for Most People with HIV (in alphabetical order): <ul style="list-style-type: none"> Dolutegravir/abacavir/lamivudine^a—only for patients who are HLA-B*5701-negative (AI) Dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine^{a,b} (AI) Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine^b (AI) Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine^{a,b} (AI for tenofovir disoproxil fumarate, AI for tenofovir alafenamide)^{a,b} To address individual patient characteristics and needs, the Panel also provides a list of Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations (Table 6). Given the many excellent options for initial therapy, selection of a regimen for a particular patient should be guided by factors such as virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug-drug interaction potential, resistance testing results, comorbid conditions, access, and cost. Table 7 provides guidance on choosing an ARV regimen based on selected clinical case scenarios. Table 8 highlights the advantages and disadvantages of different components in a regimen.
<p>Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional</p> <p>Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials, observational cohort studies with long-term clinical outcomes, relative bioavailability/bioequivalence studies, or regimen comparisons from randomized switch studies; III = Expert opinion</p>

^a Lamivudine may substitute for emtricitabine or vice versa.

^b Tenofovir alafenamide (TAF) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) are two forms of tenofovir approved by the Food and Drug Administration. TAF has fewer bone and kidney toxicities than TDF, while TDF is associated with lower lipid levels. Safety, cost, and access are among the factors to consider when choosing between these drugs.

Tabelle: Recommended Initial Regimens for Most People with HIV

Recommended Initial Regimens for Most People with HIV
Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.
<p>INSTI + 2 NRTIs:</p> <ul style="list-style-type: none"> DTG/ABC/3TC^a (AI)—if HLA-B*5701 negative DTG + tenofovir/FTC^a (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC) EVG/c/tenofovir/FTC (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC) RAL^a + tenofovir/FTC^a (AI for TDF/FTC, AI for TAF/FTC)

Virologic Failure (Last updated October 17, 2017; last reviewed October 17, 2017)

Panel's Recommendations

- Assessing and managing a patient experiencing failure of antiretroviral therapy (ART) is complex. Expert advice is critical and should be sought.
- Evaluation of virologic failure should include an assessment of adherence, drug-drug or drug-food interactions, drug tolerability, HIV RNA and CD4 T lymphocyte (CD4) cell count trends over time, ART history, and prior and current drug-resistance testing results.
- Drug-resistance testing should be performed while the patient is taking the failing antiretroviral (ARV) regimen (A) or within 4 weeks of treatment discontinuation (AII). Even if more than 4 weeks have elapsed since ARVs were discontinued, resistance testing can still provide useful information to guide therapy, although it may not detect previously selected resistance mutations (CII).
- The goal of treatment for ART-experienced patients with drug resistance who are experiencing virologic failure is to establish virologic suppression (i.e., HIV RNA below the lower limits of detection of currently used assays) (A).
- A new regimen should include at least two, and preferably three, fully active agents (A). A fully active agent is one that is expected to have uncompromised activity on the basis of the patient's ART history and his or her current and past drug-resistance testing results. A fully active agent may also have a novel mechanism of action.
- In general, adding a single ARV agent to a virologically failing regimen is **not recommended** because this may risk the development of resistance to all drugs in the regimen (BII).
- For some highly ART-experienced patients with extensive drug resistance, maximal virologic suppression may not be possible. In this case, ART should be continued (A) with regimens designed to minimize toxicity, preserve CD4 cell counts, and delay clinical progression.
- When it is not possible to construct a viable suppressive regimen for a patient with multidrug resistant HIV, the clinician should consider enrolling the patient in a clinical trial of investigational agents or contacting pharmaceutical companies that may have investigational agents available.
- When switching an ARV regimen in a patient with hepatitis B virus (HBV)/HIV coinfection, ARV drugs active against HBV should be continued as part of the new regimen. Discontinuation of these drugs may cause serious hepatocellular damage resulting from reactivation of HBV.
- Discontinuing or briefly interrupting therapy may lead to a rapid increase in HIV RNA, a decrease in CD4 cell count, and an increase in the risk of clinical progression. Therefore, this strategy is **not recommended** in the setting of virologic failure (A).
- Table 10 provides guidance on antiretroviral (ARV) regimen options in patients with virologic failure.

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional

Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 17.10.2017

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees
#2	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees
#3	(HIV or "human immunodeficiency virus"):ti
#4	#1 or #2 or #3 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments

LL, SR, HTAs in Medline (PubMed) am 17.10.2017

#	Suchfrage
#1	(hiv[MeSH Major Topic]) AND drug therapy[MeSH Terms]
#2	hiv infections/drug therapy[MeSH Major Topic]
#3	hiv infections[MeSH Major Topic] AND therapy[sh:noexp]
#4	hiv[Title] OR "human immunodeficiency virus"[Title]
#5	#4 NOT medline[sb]
#6	(((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
#7	#5 AND #6
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #7
#9	((#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[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 (*[Title/Abstract] OR re*[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]))))))
#10	(#9) AND ("2012/10/01"[PDAT] : "2017/10/31"[PDAT])
#11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
#12	hiv[MeSH Major Topic]
#13	"hiv infections"[MeSH Major Topic]

#	Suchfrage
#14	#5 OR #12 OR #13
#15	(#14) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[Title] OR recommendation*[Title]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
#16	(#15) AND ("2012/10/01"[PDAT] : "2017/10/31"[PDAT])
#17	#11 NOT #16

Literatur:

1. **Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, Boyd MA.** Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3(8):e351-e360.
2. **Alzate Angel JC, Duque Molina MM, Garcia Garcia HI.** Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in fixed-dose combinations as initial treatment for HIV patients: a systematic review and network meta-analysis. *Colomb Med (Cali)* 2017;48(2):70-81.
3. **Baril J, Conway B, Giguere P, Ferko N, Hollmann S, Angel JB.** A meta-analysis of the efficacy and safety of unboosted atazanavir compared with ritonavir-boosted protease inhibitor maintenance therapy in HIV-infected adults with established virological suppression after induction. *HIV Med* 2014;15(5):301-310.
4. **Borges AH, Lundh A, Tendal B, Bartlett JA, Clumeck N, Costagliola D, et al.** Nonnucleoside Reverse-transcriptase Inhibitor- vs Ritonavir-boosted Protease Inhibitor-based Regimens for Initial Treatment of HIV Infection: A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials. *Clin Infect Dis* 2016;63(2):268-280.
5. **British HIV Association (BHIVA).** British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update) [online]. London (GBR): BHIVA; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>.
6. **Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Serpelloni G, Parisi SG, Moyle G, et al.** Virological efficacy of abacavir: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(12):3169-3180.
7. **Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Parisi SG, Malena M, Bosco O.** Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2013(6):Cd008270. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008270.pub2/abstract>.
8. **Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion; Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11.12.2015 [online]. Hamburg (GER): DAIG; 2015. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%20Infektion.pdf.
9. **Ewald H, Santini-Oliveira M, Buhler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, Stockle M, et al.** Comparative effectiveness of tenofovir in HIV-infected treatment-experienced patients: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2017;18(1):17-27.
10. **Ford N, Shubber Z, Hill A, Vitoria M, Doherty M, Mills EJ, et al.** Comparative efficacy of Lamivudine and emtricitabine: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 2013;8(11):e79981.
11. **Ford N, Shubber Z, Pozniak A, Vitoria M, Doherty M, Kirby C, et al.** Comparative Safety and Neuropsychiatric Adverse Events Associated With Efavirenz Use in First-Line Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015;69(4):422-429.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 05. Juli 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1522/2012-07-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_BAnz.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cobicistat vom 18. September 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2064/2014-09-18_AM-RL-XII_Cobicistat_2014-04-01-D-104_BAnz.pdf.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir vom 07. August 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf.
16. **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/Tenofovirafenamid vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2619/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofovirafenamid_D-206_BAnz.pdf.
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 05. Dezember 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf.
18. **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/Tenofovirafenamid vom 5. Januar 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2830/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_BAnz.pdf.
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet) vom 19. Juni 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2006/2014-06-19_AM-RL-XII_Rilpivirin-Kombi_2014-01-01-D-089_BAnz.pdf.
20. **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/Tenofoviralfenamid vom 3. November 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2747/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralfenamid_D-228_BAnz.pdf.
21. **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 (neues Anwendungsgebiet) vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2616/2016-06-16_AM-RL-XII_Rilpivirin_nAWG_D-209_BAnz.pdf.
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin vom 05. Juli 2012 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf.
23. **Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al.** Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA 2016;316(2):191-210.
24. **Hemkens LG, Ewald H, Santini-Oliveira M, Buhler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, et al.** Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naive HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis. HIV Clin Trials 2015;16(5):178-189.
25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Addendum zum Auftrag A12-02 (Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir); Auftrag: A12-10 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2012. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 136). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-10_Addendum_zum_Auftrag_A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir.pdf.
26. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dolutegravir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A-14-08 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 221). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-08_Dolutegravir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
27. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A14-34 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 265). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-34_Dolutegravir-Abacavir-Lamivudin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

28. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Elvitegravir-Fixkombination - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;
Dossierbewertung; Auftrag: A13-25 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff:
17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 191). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-25_Elvitegravir-Fixkombination_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
29. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid - Addendum zum Auftrag
A15-61; Auftrag A16-27 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 17.10.2017].
(IQWiG-Berichte; Band 397). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-27_EVG-COBI-FTC-TAF_Addendum-zum-Auftrag-A15-61.pdf.
30. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid - Nutzenbewertung gemäß §
35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-61 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016.
[Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 380). URL:
https://www.iqwig.de/download/A15-61_Elvitegravir-CobicistatEmtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
31. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion) - Nutzenbewertung gemäß
§ 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-49 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016.
[Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 447). URL:
https://www.iqwig.de/download/A16-49_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
32. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion) - Nutzenbewertung gemäß § 35a
SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-30; Version 1.1 [online]. Köln (GER): IQWiG;
2016. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 420). URL:
https://www.iqwig.de/download/A16-30_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V-1-1.pdf.
33. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (HIV-Infektion) – Addendum zum Auftrag A16-30;
Auftrag A16-58 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 18.10.2017]. (IQWiG-
Berichte; Band 446). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-58_Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_Addendum-zum-Auftrag-A16-30.pdf.
34. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Rilpivirin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A12-
04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2012. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band
127). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-04_Rilpivirin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
35. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) - Addendum zum Auftrag A15-55; Auftrag A16-
28 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band
395). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-28_Rilpivirin-neues-AWG_Addendum-zum-Auftrag-A15-55.pdf.
36. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;
Dossierbewertung; Auftrag: A12-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2012. [Zugriff:
17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 125). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-02_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

37. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag: A14-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 17.10.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 216). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-03_Rilpivirin-Emtricitabin-Tenofovir-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
38. **Jiang J, Xu X, Guo W, Su J, Huang J, Liang B, et al.** Dolutegravir (DTG, S/GSK1349572) combined with other ARTs is superior to RAL- or EFV-based regimens for treatment of HIV-1 infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS Res Ther* 2016;13(1):30.
39. **Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al.** Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3(11):e510-e520.
40. **Kawalec P, Kryst J, Mikrut A, Pilc A.** Nevirapine-based regimens in HIV-infected antiretroviral-naïve patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(10):e76587.
41. **Kryst J, Kawalec P, Pilc A.** Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naïve HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One* 2015;10(5):e0124279.
42. **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):261-268.
43. **Magula N, Dedicoat M.** Low dose versus high dose stavudine for treating people with HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(1):Cd007497. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007497.pub2/abstract>.
44. **Mbuagbaw L, Mursleen S, Irlam JH, Spaulding AB, Rutherford GW, Siegfried N.** Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(12):Cd004246. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004246.pub4/abstract>.
45. **Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselsaers N, Vandekerckhove L.** Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(1):e52562.
46. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [online]. 17.10.2017. Washington (USA): Department of Health and Human Services; 2017. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
47. **Pillay P, Ford N, Shubber Z, Ferrand RA.** Outcomes for efavirenz versus nevirapine-containing regimens for treatment of HIV-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(7):e68995.
48. **Rutherford GW, Horvath H.** Dolutegravir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Efavirenz Plus Two Nucleoside Reverse

Transcriptase Inhibitors As Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV: A Systematic Review. PLoS One 2016;11(10):e0162775.

49. **Shey MS, Kongnyuy EJ, Alobwede SM, Wiysonge CS.** Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2013(3):Cd005481. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005481.pub3/abstract>.
50. **Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Thery F, Shaffer N, et al.** Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. AIDS 2013;27(9):1403-1412.
51. **Sprenger HG, Bierman WF, van der Werf TS, Gisolf EH, Richter C.** A systematic review of a single-class maintenance strategy with nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in HIV/AIDS. Antivir Ther 2014;19(7):625-636.
52. **Wang H, Lu X, Yang X, Xu N.** The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: Meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95(41):e5146.
53. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach; Second edition [online]. Genf (SUI): WHO; 2016. [Zugriff: 17.10.2017]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1.

Anhang

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

Study	Setting	Sample size (n randomized)	Age	% female	Baseline viral load	Baseline CD4	Treatment history	3TC regimen	FTC regimen	Duration of follow up	Enrollment criteria
Sanne et al., 2002	South Africa	468 patients	33	59%	85% <100,000 copies/ml	356 cells/mm ³ (3TC); 392 cells/mm ³ (FTC)	None	d4T-NVP/EFV	d4T-NVP/EFV	48 weeks	Antiretroviral naïve
Benson et al., 2004	43 sites in the USA	440 patients	42 years	14%	<50 copies/ml	527 cells/mm ³	Patients virologically suppressed on 3TC first line	d4T or AZT + PI or NNRTI	d4T or AZT + PI or NNRTI	48 weeks	Virologically suppressed for >12 weeks
Martin et al., 2009	Australia	360 patients	45 years	<3%	<50 copies/ml	637 cells/mm ³ (3TC); 599 cells/mm ³ (FTC)	2 NRTI + PI or NNRTI	ABC-PI or NNRTI	TDF-PI or NNRTI	96 weeks	Virologically suppressed for >12 weeks
Martinez et al., 2009	18 sites in Spain	335 patients	43 years	22%	<500 copies/ml	520 cells/mm ³ (3TC); 508 cells/mm ³ (FTC)	2 NRTI (inc. 3TC) plus PI or NNRTI	ABC-PI or NNRTI	TDF-PI or NNRTI	48 weeks	Virologically suppressed for >24 weeks
Smith et al., 2009	USA and Puerto Rico	694 patients	38 years	16% (3TC) 43% (≥100,000)	70,795 copies/ml (43% ≥100,000)	214 cells/mm ³ (3TC); 193 cells/mm ³ (FTC)	None	ABC-LPV/r	TDF-LPV/r	96 weeks	Antiretroviral naïve
Calvez et al., 2009	Italy	89 patients	36 years (3TC)	29%	<50 copies/ml	658 cells/mm ³ (3TC); 611 cells/mm ³ (FTC)	PI-based antiretroviral regimen including one thymidine analogue	ATV/r+ABC	ATV/r+TDF	48 weeks	Virologically suppressed with hyperlipidemia for >24 weeks
Sax et al., 2011	59 sites in USA and Puerto Rico	1060 patients (low viral load group)	37 years (FTC)	32%	37% (FTC)	266 cells/mm ³	None	ABC-ATV/r or EFV	TDF-ATV/r or EFV	96 weeks	Antiretroviral naïve and VL <100,000 copies/ml
Ruff et al., 2013	100 sites in the USA, Canada, Europe, and Australia	827 patients	36 years	15%	33,000 copies/ml	359-362 cells/mm ³	None	ABC-DTG or RAL	TDF-DTG or RAL	96 weeks	Antiretroviral naïve with VL >1000 copies/ml
Martinez et al., 2013	Spain	273 patients (3TC)	47 years (3TC)	10%	<50 copies/ml	515 cells/mm ³ (3TC); 487 cells/mm ³ (FTC)	2 NRTI + PI/r	ABC-PI/r or RAL	TDF-PI/r or RAL	48 weeks	Virologically suppressed for >24 weeks
Campo et al., 2013	76 sites in the USA	312 patients	46 years (FTC)	27%	27% (FTC)	532 cells/mm ³	3TC/ABC + PI/r	ABC-PI/r	TDF-PI/r	48 weeks	Virologically suppressed for >12 weeks
Nishijima et al., 2013	Japan	109 patients	36 years	2%	19,055 copies/ml	257 cells/mm ³	None	ABC-ATV/r	TDF-ATV/r	96 weeks	Antiretroviral naïve
Mulenga	Zambia	332 patients	34 years	58%	110,000-130,000 copies/ml	143-169 cells/mm ³	None	TDF-IFV	TDF-IFV	48 weeks	Antiretroviral naïve

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

