



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Fostemsavir (D-660)

Vom 16. September 2021

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	14
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss .....	16
6.	Anhang .....	21
6.1.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	21
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>24</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	24
2.	Bewertungsentscheidung.....	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	24
2.2	Nutzenbewertung .....	24
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>25</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	31
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	32
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	32
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	34

5.1	Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH.....	34
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	57
5.3	Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.....	61
5.4	Stellungnahme der Theratechnologies Europe Limited .....	68
5.5	Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä).....	71
5.6	Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V. DAIG.....	76
5.7	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (vfa) .....	64
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>68</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	68
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	77

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Fostemsavir (D-660) ist der 1. April 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 24. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Fostemsavir (D-660) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA

die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Fostemsavir (D-660) 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 Fostemsavir (D-660) (Rukobia) gemäß Fachinformation**

Rukobia ist in Kombination mit anderen anti-retroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):**

„siehe zugelassenes Anwendungsgebiet“

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fostemsavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen:**

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

#### **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),

---

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



vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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

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

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

*Proteaseinhibitoren (PI):* Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir<sup>2</sup>, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir

*Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):* Abacavir, Didanosin<sup>2</sup>, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin<sup>2</sup>, Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin

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

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

*Andere antivirale Mittel:* Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor), Ibalizumab (Post-Attachment-Inhibitor)

*Andere therapeutische Mittel:* Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

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

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegt folgender Beschluss vor:

Ibalizumab vom 18. Februar 2021

---

<sup>2</sup> In Deutschland derzeit nicht in Verkehr

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet mit Ausnahme der derzeit nicht im deutschen Markt erhältlichen Wirkstoffe: Indinavir, Didanosin und Stavudin zur Verfügung. Zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion ist der Wirkstoff Ibalizumab explizit zugelassen. In der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurde festgestellt, dass der Zusatznutzen von Ibalizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für vorbehandelte erwachsene Patienten mit multiresistenter HIV-1-Infektion ergab die aggregierte Evidenz, dass nach Therapieversagen der Vortherapien in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen und des Grundes des Therapieversagens eine patientenindividuelle, mit den Betroffenen abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Bei Personen, bei denen keine supprimierende antiretrovirale Therapie (ART) aus zwei bis drei voll aktiven Substanzen mehr zusammengestellt werden kann, kommt in der Versorgungspraxis häufig eine Kombination mehrerer Substanzen mit Restaktivität zum Einsatz. Auch eine Dosisanpassung bereits eingesetzter Wirkstoffe kann notwendig bzw. sinnvoll sein. Laut Leitlinien sollte jedoch kein einzelner verbleibender aktiver Wirkstoff zu einer versagenden ART hinzugeben werden, da dies zur Resistenzbildung aller im Therapieregime verwendeten Wirkstoffe führen kann. Auch wenn es nicht möglich ist ein vollständig supprimierende ART zusammenzustellen, sollte es das Ziel der patientenindividuellen antiretroviralen Therapie sein, die CD4 Zellzahl aufrecht zu erhalten und eine klinische Progression zu verhindern.

Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind grundsätzlich alle zugelassenen und verfügbaren Wirkstoffkombinationen als zweckmäßig anzusehen.

Mit Ibalizumab steht seit kurzer Zeit eine für das vorliegende Anwendungsgebiet explizit zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Ibalizumab kann jedoch eine Option im Rahmen der patientenindividuellen Therapie darstellen.

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 Fostemsavir (D-660) wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht, liegen keine direkt vergleichenden

Daten von Fostemsavir gegenüber einer patientenindividuellen antiretroviralen Therapie als zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie BRIGHTE sowie die ergänzend eingereichten matching adjustierten indirekten Vergleiche (*matching adjusted indirect comparison*, MAIC) sind, wie im Folgenden erläutert, nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir geeignet.

#### *BRIGHTE Studie*

Bei der Studie BRIGHTE handelt es sich um eine noch laufende, multizentrische Phase III Studie mit zwei Kohorten über mindestens 96 Wochen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Fostemsavir. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion (definiert als HIV-1-RNA-Viruslast  $\geq 400$  Kopien/ml sowie nachgewiesener Resistenz, Intoleranz und/oder Kontraindikationen für antiretrovirale Wirkstoffe in  $\geq 3$  Wirkstoffklassen), die zu Studienbeginn entweder der randomisierten Kohorte zugewiesen wurden, wenn für sie noch ein bis zwei vollaktive Wirkstoffe aus maximal zwei Wirkstoffklassen verfügbar waren, oder der nicht randomisierten Kohorte, wenn keine vollaktiven Substanzen mehr zur Verfügung standen.

Die 272 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in der randomisierten Kohorte wurden für 8 Tage entweder mit Fostemsavir oder Placebo behandelt, während die versagende antiretrovirale Therapie (ART) fortgesetzt wurde. Danach erhielten sie, ebenso wie die Patientinnen und Patienten in der nicht randomisierten Kohorte, Fostemsavir zusammen mit einer optimierten Basistherapie (OBT), die nach Wahl der Prüffärztin oder des Prüffarztes zusammengestellt wurde. Aus der nicht randomisierten Kohorte und der randomisierten Kohorte ab Tag 9 liegen somit keine vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung vor.

Erhobene Endpunkte waren die Viruslast sowie weitere Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die Studie BRIGHTE ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da die vergleichende Studienphase von 8 Tagen für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet deutlich zu kurz ist und die Fortführung einer versagenden Therapie nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Zudem wurde in der Studie nicht erhoben, wie viele teilweise aktive Wirkstoffe für die Patientinnen und Patienten noch verfügbar waren. Es kann somit nicht bewertet werden, ob patientenindividuell tatsächlich kein supprimierendes antivirales Regime zusammengestellt werden konnte, wie es das Anwendungsgebiet vorsieht. Damit ist unklar, ob die Studienpopulation das vorliegende Anwendungsgebiet abbildet.

#### *Indirekte Vergleiche*

Bei den vorgelegten indirekten Vergleichen handelt es sich um MAIC-Analysen, in der die einarmige Phase der Studie BRIGHTE (Fostemsavir plus OBT) mit einzelnen Studien(-armen) ohne Brückenkompator verglichen wird. Der pharmazeutische Unternehmer zieht hierfür aufseiten der Vergleichstherapie die einarmigen Studien TMB-301 (Ibalizumab plus OBT) und VIKING-3 (OBT inklusive Dolutegravir), sowie den Vergleichsarm der Studien BENCHMRK-1 und BENCHMRK-2 (gepoolte Daten zu Placebo plus OBT) heran.

Die vorliegenden MAIC-Analysen sind aus verschiedenen Gründen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Zum einen stellen MAIC-Analysen grundsätzlich keine adäquate Möglichkeit der Confounderadjustierung dar. Auch wenn jeweils eine Adjustierung bezüglich potenziell relevanter Effektmodifikatoren oder prognostischer Faktoren in der Auswertung vorgenommen wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante Adjustierungs- und Matchingfaktoren unberücksichtigt bleiben und zu Verzerrungen der Ergebnisse führen.

Zum anderen erfolgte durch den pharmazeutischen Unternehmer keine hinreichende Aufbereitung der Methodik aufseiten der Vergleichstherapie dargestellten Studien sowie der Patientencharakteristika. Somit ist nicht beurteilbar, ob die Studie BRIGHTE und die Studien BENCHMRK-1, BENCHMRK-2, TMB-301 und VIKING-3 hinreichend vergleichbar sind. Unklar ist auf Basis der dargestellten Informationen auch, ob die in die MAIC Analyse eingegangenen Daten vollständig sind.

Ungeachtet dessen bilden die Vergleichsarme der BENCHMRK-1 bzw. BENCHMRK-2 sowie die Studie VIKING-3 die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien (2006–2015) waren einige der aktuell in der Versorgung eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffklassen noch nicht verfügbar. Ein Vergleich von Fostemsavir gegenüber einer patientenindividuellen Therapie wie sie im heutigen Praxisalltag eingesetzt wird, ist daher nicht möglich. Für die Studie VIKING-3 bzw. TMB-301 ist zudem unklar, ob Dolutegravir (als Teil der OBT) bzw. Ibalizumab (plus OBT) für alle Patientinnen und Patienten die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Darüber hinaus eignet sich die Studie TMB-301 nicht für die Vergleichstherapie des indirekten Vergleichs, da Fostemsavir bei nahezu der Hälfte des Studienkollektivs als Teil der OBT eingesetzt wurde.

### Fazit

In der Gesamtschau wird die vorgelegte Studie BRIGHTE, sowie die vom pharmazeutischen Unternehmer ergänzend dargestellten MAIC-Analysen als nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Maßgeblich für die Entscheidung ist vor allem, dass bei der Studie BRIGHTE die Dauer der vergleichenden Studienphase deutlich zu kurz ist und kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde. Auch die aufseiten der Vergleichstherapie vorgelegten Studien der MAIC-Analysen entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass sich anhand der dargelegten indirekten Vergleiche keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen. Darüber hinaus bleibt aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung der MAIC-Analysen unklar, ob die in die indirekten Vergleiche eingegangenen Daten vollständig und die einbezogenen Studien miteinander vergleichbar sind.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Fostemsavir relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Rukobia“ mit dem Wirkstoff Fostemsavir. Fostemsavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe, unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Studie BRIGHTE sowie ergänzend matching adjustierte indirekte Vergleiche (matching adjusted indirect comparison, MAIC) vor. Diese sind jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Maßgeblich hierfür ist vor allem, dass bei der Studie BRIGHTE die Dauer der vergleichenden Studienphase deutlich zu kurz ist und kein

Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde. Auch die aufseiten der Vergleichstherapie vorgelegten Studien der MAIC-Analysen entsprechen nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass sich anhand der dargelegten indirekten Vergleiche keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen. Darüber hinaus bleibt aufgrund der unzureichenden Aufarbeitung der MAIC-Analysen unklar, ob die in die indirekten Vergleiche eingegangenen Daten vollständig und die einbezogenen Studien miteinander vergleichbar sind.

Es liegen somit keine für die Nutzenbewertung von Fostemsavir relevanten Daten vor, so dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten (ca. 80 – 240) handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Angaben folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG. Insgesamt ist für die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere aufgrund der doppelten Berücksichtigung eines Anteils für die Drei-Klassen-Resistenz von einer Unterschätzung auszugehen. Zudem sind die Angaben mit Unsicherheiten bei einzelnen Berechnungsschritten behaftet.

Die im vorliegenden Verfahren angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten weicht von der Angabe im identischen Anwendungsgebiet (Beschluss zu Ibalizumab vom 18. Februar) ab. Die dort angegebenen Patientenzahlen wurden auch als Unterschätzung bewertet. Da im vorliegenden Verfahren zu Fostemsavir die geschätzte Anzahl höher ist und da die Anzahl an Patientinnen und Patienten nicht nur über das virologische Versagen, sondern auch über das Vorliegen von Nebenwirkungen operationalisiert wurde, wird davon ausgegangen, dass die vorliegenden Patientenzahlen trotz anzunehmender Unterschätzung eine bessere Annäherung an die tatsächlich zu erwartenden Zahlen darstellen.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rukobia (Wirkstoff: Fostemsavir (D-660)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fostemsavir (D-660) soll nur durch in der Therapie von Personen mit HIV-Infektion erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

## **2.4 Therapiekosten**

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

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

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

Gemäß der deutsch-österreichischen Leitlinien<sup>3</sup> werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ mit Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden. Ibalizumab findet zwar in diesen Leitlinien noch keine konkrete Erwähnung, stellt aber im vorliegenden Anwendungsgebiet eine mögliche Behandlungsoption dar und wird daher für die Therapiekostenberechnung berücksichtigt.

#### Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Fostemsavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
<b>Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil</b>				
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamivudin + Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
<b>Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin</b>				
Ibalizumab	Kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin				
Ibalizumab	Kontinuierlich, alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fostemsavir	600 mg	1200 mg	2 x 600 mg	365	730 x 600 mg
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	245 mg / 300 mg	245 mg / 300 mg	1 x 245 mg / 300 mg	365	365 x 245 mg / 300 mg
Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin					
Ibalizumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil</b>					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil	245 mg / 300 mg	245 mg / 300 mg	1 x 245 mg / 300 mg	365	365 x 245 mg / 300 mg
<b>Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin</b>					
Ibalizumab	800 mg	800 mg	4 x 200 mg	26,1	104,4 x 200 mg
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg

#### Kosten:

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

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Fostemsavir 600 mg	180 RET	11 778,13 €	1,77 €	669,38 €	11 106,98 €
<b>Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil</b>					



Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nevirapin 200 mg	120 TAB	266,99 €	1,77 €	12,74 €	252,48 €
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil 245 mg / 300 mg	30 FTA	47,05 €	1,77 €	1,71 €	43,57 €
Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin					
Ibalizumab 200 mg	2 IFK à 1,33 ml	2508,78 €	1,77 €	140,00 €	2367,01 €
Abacavir 300 mg	180 FTA	1.107,09 €	1,77 €	52,01 €	1.053,31 €
Emtricitabin 200 mg	30 HKP	302,47 €	1,77 €	16,14 €	284,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Lamivudin / Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin 200 mg	120 TAB	266,99 €	1,77 €	12,74 €	252,48 €
Lamivudin/ Tenofoviridisoproxil 245 mg / 300 mg	30 FTA	47,05 €	1,77 €	1,71 €	43,57 €
Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin					
Ibalizumab 200 mg	2 IFK à 1,33 ml	2 508,78 €	1,77 €	140,00 €	2 367,01 €
Abacavir 300 mg	180 FTA	1 107,09 €	1,77 €	52,01 €	1.053,31 €
Emtricitabin 200 mg	30 HKP	302,47 €	1,77 €	16,14 €	284,56 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln, IFK = Infusionslösungskonzentrat, FTA = Filmtabletten, PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; RET = Retard-Tabletten; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Januar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 24. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 1 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fostemsavir (D-660) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. März 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Fostemsavir (D-660) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. August 2021 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. August 2021; 31. August 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **5. Beschluss**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des  
Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):**

**Fostemsavir (Multiresistente HIV-Infektion)**

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. September 2021 (BAnz AT 06.10.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fostemsavir (D-660) wie folgt ergänzt:**

## **Fostemsavir (D-660)**

Beschluss vom: 16. September 2021  
In Kraft getreten am: 16. September 2021  
BAnz AT 18.10.2021 B5

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. Februar 2021):**

Rukobia ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):**

„siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung“

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fostemsavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fostemsavir (D-660) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht

ca. 80 bis 240 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rukobia (Wirkstoff: Fostemsavir (D-660)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fostemsavir (D-660) soll nur durch in der Therapie von Personen mit HIV-Infektion erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fostemsavir	45 044,97 €
Individuelle antiretrovirale Therapie <sup>4</sup>	2 066,02 € - 131 291,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individuelle antiretrovirale Therapie <sup>4</sup>	2 066,02 € - 131 291,83 €

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Ibalizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

---

<sup>4</sup>Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Kombinationstherapien dargestellt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Lamivudin/Tenofovirdisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin).

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **6. Anhang**

### **6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

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

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. September 2021 (BANz AT 06.10.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

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

**Fostemsavir**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. Februar 2021):

Rukobia ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multi-resistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

„siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung“

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fostemsavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied



∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

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

Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht

ca. 80 bis 240 Patientinnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rukobia (Wirkstoff: Fostemsavir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. Juli 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Fostemsavir soll nur durch in der Therapie von Personen mit HIV-Infektion erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
--------------------------	------------------------------

Zu bewertendes Arzneimittel:

Fostemsavir	45 044,97 €
-------------	-------------

Individuelle antiretrovirale Therapie <sup>1</sup>	2 066,02 € – 131 291,83 €
--	---------------------------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Individuelle antiretrovirale Therapie <sup>1</sup>	2 066,02 € – 131 291,83 €
--	---------------------------

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Ibalizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26,1	1 853,10 €

## II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

<sup>1</sup> Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Kombinationstherapien dargestellt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Lamivudin/Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin).

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. März 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Fostemsavir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fostemsavir (Multiresistente HIV-Infektion)

#### Steckbrief

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

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

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

#### Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

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

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

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-660)

#### Modul 1

(pdf 287,22 kB)

#### Modul 2

(pdf 87,77 kB)

#### Modul 3

(pdf 1023,91 kB)

#### Modul 4

(pdf 2,58 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 5,75 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/674/>

01.07.2021 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fostemsavir (Multiresistente HIV-Infektion) - Gemeinsamer Bundesausschuss Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Fostemsavir (Rukobia)

Rukobia ist in Kombination mit anderen anti-retroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Position des G-BA

Erwachsene Patienten mit multiresistenter HIV-1 Infektion, für die es aus Resistenz-, Unverträglichkeits- oder Sicherheitserwägungen sonst nicht möglich ist, ein supprimierendes antiretrovirales Behandlungsregime aufzubauen.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fostemsavir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln:

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

Stand der Information: Januar 2020

*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 01.07.2021 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung IQWiG**

(pdf 569,57 kB)

## **Stellungnahmen**



### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2021
  - Mündliche Anhörung: 09.08.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**  
**Word**  
(doc 57,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften 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 **22.07.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fostemsavir - 2021-04-01-D-660*). 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. Anlagenverzeichnis 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 09.08.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. August 2021 um 12:22 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Fostemsavir (D-660)**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
ViiV Healthcare GmbH	22.07.2021
MSD Sharp & Dohme GmbH	20.07.2021
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	22.07.2021
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. DAIG	21.07.2021
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzt-e in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)	22.07.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2021
Theratechnologies Europe Limited	03.08.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
ViiV Healthcare GmbH						
Ingenhaag, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Rovini, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Stryewski, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Westermayer, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Krensel, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Walz, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG						
Jensen, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Jumpertz, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. DAIG						
Esser, Hr. Dr.	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzt-e in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)						
Bickel, Hr. Dr.	nein	nein	nein	ja	ja	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						

Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Theratechnologies Europe Limited						
Goldbach, Hr. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der ViiV Healthcare GmbH

Datum	22. Juli 2021
Stellungnahme zu	Fostemsavir/Rukobia
Stellungnahme von	<i>ViiV Healthcare GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt ViiV Healthcare Stellung zur Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der IQWiG-Bericht-Nr. 1147 (Vorgangsnummer des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA): 2021-04-01-D-660) zum Wirkstoff Fostemsavir, der in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert ist, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregimen zur Verfügung steht (<sup>1</sup>ViiV, 2021).</p> <p><b>Charakterisierung der Zielpopulation und Versorgungsaspekte:</b></p> <p>Viele für Fostemsavir in Frage kommende Patient*innen blicken auf eine lange Therapielgeschichte zurück, mit oftmals wenig potenten Wirkstoffen und nicht-effektiven, sequenziellen Wirkstoffkombinationen. Diese Patient*innen haben dadurch eine Vielzahl an Wirkstoffresistenzen akkumuliert, die es ihnen nicht mehr ermöglichen, mit den derzeit verfügbaren hochwirksamen Medikamenten eine stabil supprimierende und gut verträgliche Therapie aufzubauen. Die mit dem multiresistenten HI-Virus einhergehenden, limitierten Therapieoptionen, können durch behandlungsbedürftige Komorbiditäten weiter eingeschränkt werden, beispielweise aufgrund von Wechselwirkungen oder signifikanten Unverträglichkeiten (<sup>2</sup>Marzolini, et al., 2010;<sup>3</sup>Holtzman, et al., 2013). Die Zielpopulation ist entsprechend inhomogen, da jeder Patient auf eine individuelle Therapielgeschichte mit unterschiedlichen Resistenzakkumulationen, Komorbiditäten und AIDS-assoziierten Erkrankungen zurückblickt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Auch die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die in der Folge unzureichende Behandlung einer HIV-Infektion führt zu Therapieversagen und erhöht das Risiko des Fortschreitens der HIV-Infektion und damit einhergehend die Entwicklung behandlungsbedürftiger AIDS-definierender Ereignisse, wie opportunistische Infektionen, wiederkehrende Pneumonien und diverse onkologische Erkrankungen bis hin zum Tod (<sup>4</sup>RKI, 2018;<sup>5</sup>WHO, 2021; <sup>6</sup>Galli, et al., 2020).</p> <p>Bei Therapieversagen sollte gemäß Leitlinien, wenn möglich eine Umstellung auf mindestens zwei bis drei voll aktive Substanzen erfolgen, darunter mindestens eine mit hoher genetischer Barriere (<sup>7</sup>DAIG, et al., 2020). Bei Patient*innen mit stark limitierten oder keinerlei Optionen sollte möglichst zusätzlich eine neue, auf dem Markt verfügbare Substanz im Folgeregime eingesetzt werden, die keine Kreuzresistenzen mit anderen vorhandenen Klassen aufweist (<sup>8</sup>EACS, 2020).</p> <p>Die Konzeption eines erfolgreichen Therapieregimes ist daher in dieser inhomogenen Zielpopulation mit multiresistenter HIV-1-Infektion und fehlenden Therapieoptionen nach wie vor eine der größten Herausforderungen, denen Ärzt*innen heutzutage bei der HIV-Behandlung gegenüberstehen.</p> <p><b>Relevanz der BRIGHTE Studie:</b></p> <p>Die BRIGHTE Studie greift diese Zielpopulation und Herausforderung bei der Versorgung auf und weist ein angemessenes Studiendesign in dieser Population auf. Eine vergleichende Studie wäre in diesem Rahmen nicht vertretbar, da eine längerfristige Behandlung im</p>	<p>Die Studie BRIGHTE ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da die vergleichende Studienphase von 8 Tagen für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet deutlich zu kurz ist und die Fortführung einer versagenden Therapie nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p>



Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichsarm mit einer inaktiven Therapie den Patient*innen nicht zumutbar wäre.</p> <p><b>In dieser spezifischen Situation ist es daher sachgerecht, die BRIGHTE Studie in dieser Zielpopulation als bestverfügbare und bestmögliche Evidenz der Nutzenbewertung zugrunde zu legen.</b></p> <p>Bei der eingeschlossenen Patientenpopulation handelt es sich um stark vorbehandelte Patient*innen mit multiresistentem HIV-1 und einer hohen Krankheitslast. Zu Baseline hatten ca. 90% der Studienteilnehmer*innen eine Viruslast &gt;1000 Kopien/ml, bei ca. 75% der Teilnehmer*innen lagen die CD4-Helferzellen deutlich unter dem klinisch relevanten Schwellenwert von 200 Zellen/<math>\mu</math>l und ca. 86% hatten in der Historie bereits AIDS-definierende Ereignisse (<sup>9</sup>Kozal, et al., 2020).</p> <p>Die eingeschlossenen Patient*innen befanden sich zum Zeitpunkt des Screenings auf einem versagenden Therapieregime (Viruslast von <math>\geq</math>400 HIV-1 RNA Kopien/ml) und hatten keine ausreichenden Therapieoptionen zur Verfügung, um ein vollständig suppressives Regime aus den verbleibenden aktiven Wirkstoffen zu bilden, entweder wegen Resistenzen, Unverträglichkeiten oder Sicherheitserwägungen. Patient*innen in der randomisierten Kohorte verfügten über mindestens einen verbleibenden vollaktiven Wirkstoff aus maximal zwei Wirkstoffklassen, Patient*innen in der nicht-randomisierten Kohorte hatten keine vollaktive Substanz mehr zur Verfügung. Dies wird auch durch Sensitivitätsanalysen gestützt (<sup>10</sup>Ackerman, et al., 2021).</p> <p>Weiterhin ist hervorzuheben, dass sich die Studie durch einen langen Beobachtungszeitraum von mind. 96 Wochen sowie eine für diese</p>	<p>Zudem wurde in der Studie nicht erhoben, wie viele teilweise aktive Wirkstoffe für die Patientinnen und Patienten noch verfügbar waren. Es kann somit nicht bewertet werden, ob patientenindividuell tatsächlich kein suppressierendes antivirales Regime zusammengestellt werden konnte, wie es das Anwendungsgebiet vorsieht. Damit ist unklar, ob die Studienpopulation das vorliegende Anwendungsgebiet abbildet.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Population große Anzahl von 371 Studienteilnehmer*innen auszeichnet.</p> <p><b>Zusammenfassung Ergebnisse BRIGHTE Studie:</b></p> <p>Die positiven Ergebnisse der BRIGHTE Studie zeigen eine signifikante und klinisch relevante virologische Aktivität von Fostemsavir. Gegenüber Placebo zeigte sich unter Fostemsavir eine signifikant stärkere Viruslastsenkung zu Tag 8. Bei den Nebenwirkungen zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf Sicherheit und Verträglichkeit zwischen Fostemsavir und Placebo.</p> <p>Über 96 Wochen zeigte Fostemsavir eine anhaltend hohe Wirksamkeit in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie (OBT), bei einem gleichzeitig guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Der Anteil an virologisch supprimierten Patient*innen (Viruslast &lt;40 Kopien/ml) lag bei 65% in der randomisierten Kohorte und bei 40% in der nicht-randomisierten Kohorte.</p> <p>Darüber hinaus zeigt sich eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D VAS und FAHI) nach 96 Wochen im Vergleich zu Baseline. Diese Verbesserung ist für den EQ-5D VAS in beiden Kohorten und für den FAHI in der randomisierten Kohorte statistisch signifikant.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Therapiehistorie und der Krankheitsschwere, insbesondere in der nicht-randomisierten Kohorte, sind die gezeigten Studienergebnisse in ihrer Aussagekraft besonders hervorzuheben.</p> <p>In der Gesamtschau bildet die BRIGHTE Studie die Versorgungsrealität der Zielpopulation bestmöglich ab. Vor diesem Hintergrund bietet</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fostemsavir folgende therapeutisch bedeutsame, patientenrelevante Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- neuartiger Wirkmechanismus, der keine Kreuzresistenzen gegenüber den vorhandenen Wirkstoffklassen aufweist</li><li>- klinisch relevante und signifikant stärkere Viruslastsenkung vs. Placebo bei vergleichbarer Verträglichkeit zu Tag 8</li><li>- anhaltend hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit zu Woche 96</li><li>- statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität zu Woche 96</li><li>- einfache orale Einnahme</li></ul> <p>Darüber hinaus zeigen die dargestellten matching-adjusted indirect comparisons (MAICs) Vorteile von Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Placebo + OBT (Vergleichsarm aus den Studien BENCHMRK-1+2), OBT inkl. Dolutegravir (DTG) (Behandlungsarm der Studie VIKING-3), sowie Ibalizumab + OBT (Behandlungsarm der Studie TMB-301).</p> <p>Der Stellenwert von Fostemsavir in der Versorgung zeigt sich auch daran, dass Fostemsavir bereits vor Zulassung (ab Juli 2020) im Zuge eines Härtefallprogramms für Patient*innen mit multiresistentem HIV-1, die kein stabil supprimierendes Regime mehr zur Verfügung haben, zugänglich war (<sup>11</sup>BfArM, 2021). Das Härtefallprogramm setzt voraus, dass die Krankheit für die Patient*innen lebensbedrohend ist und sie mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können (<sup>12</sup>BfArM, 2017). Die Haute Autorité de Santé (HAS) in</p>	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Frankreich bescheinigt Fostemsavir zudem einen moderaten Zusatznutzen (ASMR III) (<sup>13</sup>HAS, 2021).</p> <p>Auf Basis der für diese Population vorliegenden, bestmöglichen Evidenz ergibt sich ein <b>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b>.</p>	
<p>Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 01.07.2021 veröffentlicht. In dieser Stellungnahme adressiert ViiV Healthcare nachfolgend spezifische Aspekte der Nutzenbewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patientenpopulation in der BRIGHTE Studie bildet Indikation ab</li><li>• Operationalisierung der ZVT und Relevanz der vorgelegten Studien umgesetzt (BRIGHTE Studie, MAICs zu BENCHMRK-1+2, TMB-301 und VIKING-3)</li><li>• 8-tägiger Vergleich gegen Placebo in Verbindung mit Langzeitdaten über 96 Wochen stellen die bestmögliche und bestverfügbare Evidenz zur Bewertung von Fostemsavir dar</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ViiV Healthcare

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4, S. 9, S. 13	<p><b>Auf Seite 4 merkt das IQWiG an:</b> „Sowohl die vom pU vorgelegte Studie BRIGHTE als auch die MAIC-Analysen sind nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.“</p> <p><b>Auf Seite 13 merkt das IQWiG des Weiteren an:</b> „Dies ist darin begründet, dass die Studien vor etwa 6 bis 15 Jahren, zwischen 2006 und 2015 durchgeführt wurden und zur Zeit der Studiendurchführung nur ein Teil der aktuell verfügbaren antiretroviralen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zugelassen war. Ein Teil der im Anwendungsgebiet heute relevanten Therapieoptionen [11,12,14] wurde erst nach Beendigung der Studien zugelassen. (...) Auch für die im Jahr 2015 begonnene Studie BRIGHTE mit der Intervention Fostemsavir ist fraglich, ob sie den aktuellen Versorgungsstandard widerspiegelt.“</p> <p><b>Position ViiV Healthcare:</b> Die BRIGHTE Studie und die Studien BENCHMRK-1+2, VIKING-3 und TMB-301 bilden die heutige Versorgungsrealität für Patient*innen mit multiresistentem HIV-1 ab, für die mit den noch verfügbaren</p>	<p>Die Vergleichsarmer der BENCHMRK-1 bzw. BENCHMRK-2 sowie die Studie VIKING-3 bilden die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien (2006 – 2015) waren einige der aktuell in der Versorgung eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffklassen noch nicht verfügbar. Ein Vergleich von Fostemsavir gegenüber einer patientenindividuellen Therapie wie sie im heutigen Praxisalltag eingesetzt wird, ist daher nicht möglich.</p>

Substanzen kein supprimierendes Behandlungsregime gebildet werden kann. **Daher ist es sachgerecht, diese Studien in dieser Zielpopulation als bestverfügbare und bestmögliche Evidenz der Nutzenbewertung zugrunde zu legen.**

Die in der BRIGHTE Studie und in den ergänzenden indirekten Vergleichen eingeschlossenen Patient\*innen blicken zum Großteil auf eine lange Therapiehistorie zurück, mit oftmals unzureichend effektiven Therapien, die zu einer Resistenzakkumulation geführt haben. Dies wiederum führte zu einem Fortschreiten der HIV-Infektion, da sich das Virus unkontrolliert vermehren konnte. Viele dieser Patient\*innen hatten daher in der Historie bereits AIDS-definierende Ereignisse und haben aufgrund einer eingeschränkten Immunfunktion ein hohes Risiko für opportunistische Erkrankungen. Damit haben diese Patient\*innen limitierte Therapieoptionen, nicht nur wegen ihrer über die Jahre akkumulierten Resistenzen, sondern auch wegen möglicher Unverträglichkeiten und signifikanter Wechselwirkungen mit Begleitmedikation.

Die Leitlinien unterstreichen, dass es essentiell ist, auf Basis zugrundeliegender aktueller und historischer Resistenztestungen eine patientenindividuelle Therapie zu kombinieren. Dabei sollten mindestens zwei besser noch drei vollaktive Substanzen im neuen Regime enthalten sein, um eine supprimierende und gut verträgliche Therapie zu ermöglichen. Auch sollte ein neues Regime mindestens einen vollaktiven, geboosterten Proteaseinhibitor (PI/b) und eine weitere vollaktive Substanz, denen das Virus gegenüber noch nicht exponiert war, z.B. aus der Klasse der INIs oder FIs, enthalten (<sup>8</sup>EACS, 2020).

Wichtig bei der Resistenzbewertung in Hinblick auf noch verfügbare Substanzen sind u.a. auch Kreuzresistenzen, die es innerhalb einzelner Substanzklassen geben kann und die die Wirksamkeit erheblich beeinträchtigen können.

	<p>Die in den letzten Jahren zugelassenen Wirkstoffe sind zu einem großen Teil bereits vorhandenen Wirkstoffklassen zuzuordnen und es besteht daher ein hohes Risiko an Kreuzresistenzen. Somit ist der überwiegende Teil neu zugelassener Einzelsubstanzen oder Eintablettenregime nicht für Patient*innen mit multiresistentem HIV-1 zugelassen.</p> <p>Es besteht daher weiterhin ein hoher medizinischer Bedarf an neuen gut verträglichen Substanzen, idealerweise mit neuartigem Wirkmechanismus, bei denen das Risiko für Kreuzresistenzen ausgeschlossen werden kann, wie es bei Fostemsavir oder Ibalizumab der Fall ist (<sup>1</sup>ViiV, 2021;<sup>14</sup>Thera, 2020), um die Therapie möglichst mit einer neue vollaktiven Substanz, wie auch in den Leitlinien empfohlen, zu optimieren (<sup>8</sup>EACS, 2020).</p> <p>Mit Hinblick auf die in der BRIGHTE Studie eingesetzten optimierten Hintergrundtherapien (OBT) spiegelt sich wider, dass die Patient*innen basierend auf zugrundeliegenden historischen und aktuellen Resistenztestungen leitlinienkonform behandelt wurden.</p> <p>Zusammenfassend spiegeln die BRIGHTE Studie sowie die den indirekten Vergleichen zu Grunde liegenden Studien den aktuellen Versorgungsstandard wider und bieten damit die bestverfügbare und bestmögliche Evidenz für diese Patientenpopulation.</p>	
S. 5	<p><b>Auf Seite 5 merkt das IQWiG an:</b></p> <p>„Unabhängig davon, ist der randomisierte Vergleich mit einer Dauer von nur 8 Tagen zu kurz, um langfristige Effekte von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den chronischen Verlauf der multiresistenten HIV-1-Infektion zu beurteilen.“</p> <p><b>Position ViiV Healthcare:</b></p>	

<p>Die BRIGHTE Studie weist ein angemessenes Studiendesign in dieser Population auf. Eine vergleichende Studie wäre in diesem Rahmen nicht vertretbar, da eine längerfristige Behandlung im Vergleichsarm mit einer versagenden Therapie den Patienten nicht zumutbar wäre.</p> <p>Der randomisierte Vergleich mit einer Dauer von 8 Tagen in Kombination mit einer Nachbeobachtung von 96 Wochen sind daher als bestverfügbare und bestmögliche Evidenz der Nutzenbewertung zugrunde zu legen und zeigen einen therapeutisch bedeutsamen, patientenrelevanten Vorteil.</p> <p>Eine vergleichende Phase über 8 Tage sieht vor, die antivirale Wirksamkeit eines Wirkstoffes zu zeigen. Ein Viruslastabfall von mind. 0,5 log-Stufen wird dabei als klinisch relevant angesehen und bestätigt die antivirale Wirksamkeit (<sup>15</sup>FDA, 2015; <sup>16</sup>Cameron, et al., 1998).</p> <p>Das Studiendesign der BRIGHTE Studie entspricht mit einer kurzen vergleichenden Phase, gefolgt von einer einarmigen Phase mit optimierter Hintergrundtherapie, dem Design von Studien in einer vergleichbaren stark vorbehandelten Patientenpopulation, z.B. des Capsidinhibitors Lenacapavir (<sup>17</sup>ClinicalTrials.gov, 2021), des monoklonalen Antikörpers Ibalizumab (<sup>18</sup>ClinicalTrials.gov, 2020) oder des Integraseinhibitors Dolutegravir (<sup>19</sup>ClinicalTrials.gov, 2016).</p> <p>Die vergleichende Phase, bei der die Patient*innen auf einer versagenden Therapie verblieben sind und lediglich Fostemsavir zusätzlich erhalten haben zeigt einen signifikanten und klinisch relevanten medianen Viruslastabfall von &gt;0,5 log-Stufen bei 64,5% der Patient*innen, ein Abfall von &gt;1 log-Stufe zeigte sich sogar bei</p>	<p>Die Studie BRIGHTE ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da die vergleichende Studienphase von 8 Tagen für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet deutlich zu kurz ist.</p>
---	--



45,8% zu Tag 8. Daher ist die 8-tägige, vergleichende Phase ausreichend lang, um die antivirale Aktivität und den medizinischen Nutzen von Fostemsavir für die in der BRIGHTE Studie untersuchten Patientenpopulation zu beurteilen. Dies hat auch die EMA im EPAR bestätigt (<sup>20</sup>EMA, 2020).

In der darauffolgenden einarmigen Phase zeigt sich eine langanhaltende Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Fostemsavir in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie. Hier konnte zu Woche 96 bei 65% der Patient\*innen in der randomisierten Kohorte und bei 40% der Patient\*innen in der nicht-randomisierten Kohorte eine virologische Suppression erzielt werden. Auch eine immunologische Erholung zeigte sich bei den Patienten, in einem klinisch signifikanten Ausmaß. So stieg die CD4 Zellzahl gegenüber Tag 1 im Mittel um 204,7 Zellen/ $\mu$ l bei Patient\*innen in der randomisierten Kohorte und bei Patient\*innen in der nicht-randomisierten Kohorte im Mittel um 119,1 Zellen/ $\mu$ l über 96 Wochen.

Zusammenfassend stellen der randomisierte Vergleich mit einer Dauer von 8 Tagen in Kombination mit einer Nachbeobachtung von 96 Wochen die bestverfügbare und bestmögliche Evidenz der Nutzenbewertung dar und zeigen einen therapeutisch bedeutsamen, patientenrelevanten Vorteil. Dies wurde auch von der Haute Autorité de Santé (HAS Frankreich) kürzlich bestätigt (<sup>13</sup>HAS, 2021), die Fostemsavir einen moderaten Zusatznutzen (ASMR III) zugesprochen haben.

<p>S. 11</p>	<p><b>Auf Seite 11 merkt das IQWiG an:</b></p> <p>„Weder die Fortsetzung einer versagenden Therapie [11] oder eine Therapieunterbrechung bei Therapieversagen [11,12] noch die Kombination einer versagenden Therapie mit einem aktiven Wirkstoff (Fostemsavir) [13,14] ist adäquat. Ein solches Vorgehen birgt vielmehr das Risiko der weiteren Akkumulation von Resistenzmutationen [11].“</p> <p><b>Position ViiV Healthcare:</b></p> <p>Basierend auf den Einschlusskriterien, hatten die Patient*innen in der BRIGHTE Studie, weder in der randomisierten noch in der nicht-randomisierten Kohorte ausreichende Therapieoptionen (vollaktiv und verfügbar) zur Verfügung, um ein supprimierendes Regime zu bilden (<sup>9</sup>Kozal, et al., 2020). Dies wird auch durch Sensitivitätsanalysen bestätigt (<sup>10</sup>Ackerman, et al., 2021).</p> <p>Die Leitlinien empfehlen zwei, besser noch drei vollaktive Substanzen im neuen Regime zu inkludieren, wenn Patient*innen auf ihrer aktuellen Therapie versagen und bereits eine Infektion mit multiresistentem HIV-1 zugrunde liegt (<sup>8</sup>EACS, 2020). Damit war in dieser Studie keine adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie zu operationalisieren. Dies spiegelt sich auch im Label wider „...indiziert, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht“ (<sup>1</sup>ViiV, 2021).</p> <p>Daher ist es im betrachteten therapeutischen Anwendungsgebiet nur möglich, mit einem neuen Wirkstoff, idealerweise aus einer neuen Klasse, wie bspw. Fostemsavir oder neuerdings auch Ibalizumab ein suppressives, antiretrovirales Regime bei Patienten mit multiresistentem HIV-1 im Sinne der ZVT zu bilden, für die anderweitig kein supprimierendes Regime verfügbar ist.</p>	<p>Die Studie BRIGHTE ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da die Fortführung einer versagenden Therapie nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p>
--------------	--	--

	<p>Zusammenfassend ist die BRIGHTE Studie in dieser Zielpopulation als bestverfügbare und bestmögliche Evidenz der Nutzenbewertung zugrunde zu legen. Die positiven Ergebnisse der BRIGHTE Studie mit ihrer 8-tägigen vergleichenden Phase und anschließenden einarmigen Phase über 96 Wochen, sowie die Ergebnisse der MAICs, untermauern den medizinischen Nutzen von Fostemsavir für diese besonders vulnerable Patientenpopulation mit limitierten Therapieoptionen.</p>	
S. 5	<p><b>Auf Seite 5 merkt das IQWiG an:</b></p> <p>„Teilweise aktive Wirkstoffe wurden bei der Einstufung, ob eine Wirkstoffklasse ausgeschöpft war, allerdings nicht berücksichtigt. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) weist im European Public Assessment Report (EPAR) darauf hin, dass nicht spezifiziert war, wie viele teilweise aktive Wirkstoffe für die Patientinnen und Patienten in der Studie BRIGHTE verfügbar waren und zur Konstruktion der OBT eingesetzt werden konnten. Zusammenfassend ist unklar, ob alle in die Studie BRIGHTE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die vorliegende Indikation abbilden, indem sie eine multiresistente HIV-Infektion aufweisen und für die kein supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.“</p> <p><b>Position ViiV Healthcare:</b></p> <p>Die Patient*innen der BRIGHTE Studie mit multiresistentem HIV-1, bilden die vorliegende Indikation ab, da sie keine ausreichenden vollaktiven Substanzen zur Verfügung haben, um eine erfolgreich supprimierende Therapie zu bilden.</p> <p>Die Patient*innen in der BRIGHTE Studie befanden sich auf einer versagenden Therapie und hatten keine ausreichenden Optionen,</p>	<p>In der Studie wurde nicht erhoben, wie viele teilweise aktive Wirkstoffe für die Patientinnen und Patienten noch verfügbar waren. Es kann somit nicht bewertet werden, ob patientenindividuell tatsächlich kein supprimierendes antivirales Regime zusammengestellt werden konnte, wie es das Anwendungsgebiet vorsieht. Damit ist unklar, ob die Studienpopulation das vorliegende Anwendungsgebiet abbildet.</p>

<p>um ein supprimierendes Behandlungsregimen aufzubauen. Aus den Einschlusskriterien zeigt sich, dass den Patient*innen in der randomisierten Kohorte max. noch 1-2 vollaktive Substanzen zur Verfügung standen, in der nicht-randomisierten Kohorte keine vollaktiven Substanzen (<sup>9</sup>Kozal, et al., 2020).</p> <p>Laut Leitlinien sollte bei Patient*innen unter Therapieversagen und Resistenzentwicklung ein neues Behandlungsregime aus mindestens zwei besser noch drei vollaktiven Substanzen bestehen und entweder einen geboosterten Proteaseinhibitor (b/PI) oder einen INI oder NNRTI in Kombination mit bestenfalls zwei vollaktiven NRTIs aufweisen. Demnach sollte mindestens eine Dreifachtherapie für diese Patient*innen eingesetzt werden (<sup>8</sup>EACS, 2020). Dies ist in der vorliegenden Studienpopulation aufgrund der Einschlusskriterien nicht möglich.</p> <p>Eine Analyse zur Sensitivität der initialen optimierten Hintergrundtherapie (OBT) bei Patient*innen der randomisierten Kohorte zeigt, dass es keine Patient*innen gab, die mehr als 2 vollaktive Substanzen zur Verfügung hatten. In der Analyse des genotypischen bzw. phänotypischen Suszeptibilitätsscores (GSS* bzw. PSS*) und des Gesamtsuszeptibilitätsscores (OSS*) zeigt sich, dass es Patient*innen gab, die möglicherweise aufgrund von Restaktivitäten einen Score &gt;2 aufwiesen (GSS &gt;2: 24%; PSS&gt;2: 41%; OSS&gt;2: 36%). Allerdings zeigt sich in Hinblick auf das virologische Ansprechen kein Unterschied zu Woche 96 (z.B. Viruslast &lt;40 Kopien/ml bei OSS &gt;2: 66%, OSS 1-2: 59%). Damit könnten mögliche Restaktivitäten in Bezug auf das virologische Ansprechen überschätzt werden. In Studien konnte gezeigt werden, dass z.B. das Weglassen des Backbones nicht zu einer verminderten Wirksamkeit der laufenden Therapie führt (<sup>21</sup>Tashima, et al., 2015). Berücksichtigt man nur Wirkstoffe in der initialen OBT, denen die Patient*innen gegenüber bisher nicht exponiert waren, so zeigt sich beim Gesamtsuszeptibilitätsscore</p>	
--	--

(OSS-new\*), dass dieser lediglich noch bei 6% der Patient\*innen >2 lag (<sup>10</sup>Ackerman, et al., 2021).

Laut Leitlinien sollten möglichst mindestens zwei, besser noch drei vollaktive Substanzen eingesetzt werden (<sup>8</sup>EACS, 2020). Letzteres wäre bei keinem der Patient\*innen in der BRIGHTE Studie ohne Fostemsavir möglich gewesen. Daher zeigt sich auch, dass das Ansprechen zu Woche 96 in Abhängigkeit vollaktiver Substanzen bei Patient\*innen in der randomisierten Kohorte ansteigt (Viruslast <40 Kopien/ml zu Woche 96; OSS-new =0: 31%; OSS-new >2: 88%). Lediglich bei Patient\*innen mit einem OSS-new =0-1 oder OSS-new =1-2, zeigte sich nur ein geringfügiger Anstieg der Ansprechrate von 58% auf 68%. Damit bestätigt sich zum Einen die Empfehlung der Leitlinien, bestenfalls 3 vollaktive Substanzen in ein optimiertes Folgeregimen einzuschließen (<sup>8</sup>EACS, 2020) und zum Anderen zeigt sich der Effekt von Fostemsavir damit deutlich: 31% der Patient\*innen, deren initiale OBT keine Aktivität (OSS-new =0) mehr aufwies, waren zu Woche 96 erfolgreich virologisch supprimiert (Viruslast <40 Kopien/ml) (<sup>10</sup>Ackerman, et al., 2021). Ein vergleichbares Bild in Bezug auf die Restaktivität der initialen OBT in einer der BRIGHTE Studie vergleichbaren Population zeigte sich auch in anderen Studien (<sup>22</sup>Castagna, et al., 2014). Dies wird ebenso durch die Patient\*innen der nicht-randomisierten Kohorte bestätigt. Bei 40% der Patient\*innen konnte eine Viruslast von <40 Kopien/ml zu Woche 96 erreicht werden, obwohl diese keine vollaktive Substanz mehr zu Studienbeginn zur Verfügung hatten.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Patient\*innen der BRIGHTE Studie mit multiresistentem HIV-1 die vorliegende Indikation abbilden, da sie keine ausreichenden **vollaktiven** Substanzen zur Verfügung haben, um eine erfolgreich supprimierende Therapie zu bilden. So zeigt sich, dass sicherlich Restaktivitäten in gewissem Maße zu der Gesamtheit des virologischen Ansprechens beitragen könnten, jedoch ebenso eine Überschätzung der tatsächlichen Restaktivität vorliegen kann. Daher werden neue vollaktive

	<p>Substanzen, bestenfalls aus neuen Klassen (ohne Kreuzresistenzen), denen das Virus gegenüber noch nicht exponiert war, wie es auf Fostemsavir zutrifft, weiterhin dringend benötigt, um dieser vulnerablen Patientenpopulation eine möglichst erfolgreiche und gut verträgliche neue Therapie bieten zu können. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die positiven Ergebnisse von Fostemsavir.</p> <p><b>*GSS:</b> genotypischer Suszeptibilitätsscore: geschätzte Gesamtwirksamkeit einer Kombinationstherapie auf Basis einer Resistenzanalyse. Je Substanz Wert zwischen 0 (keine/reduzierte Aktivität) und 1 (volle Aktivität) (<sup>23</sup>Ackerman, 2020)).</p> <p><b>PSS:</b> phänotypischer Suszeptibilitätsscore: geschätzte Gesamtwirksamkeit einer Kombinationstherapie auf Basis von <i>in-vitro</i> Sensitivitätsassays. Je Substanz Wert zwischen 0 (keine/reduzierte Aktivität) und 1 (volle Aktivität) (<sup>23</sup>Ackerman, 2020).</p> <p><b>OSS:</b> Gesamtsuszeptibilitätsscore: geschätzte Gesamtaktivität der Kombinationstherapie basierend auf GSS+PSS. Je Substanz Wert zwischen 0 (keine/reduzierte Aktivität) und 1 (volle Aktivität) (<sup>23</sup>Ackerman, 2020).</p> <p><b>OSS-new:</b> Gesamtsuszeptibilitätsscore: geschätzte Gesamtaktivität der Kombinationstherapie basierend auf GSS+PSS von Substanzen, die Patienten bisher noch nicht erhalten haben. Je Substanz Wert zwischen 0 (keine/reduzierte Aktivität) und 1 (volle Aktivität) (<sup>23</sup>Ackerman, 2020).</p>	
S. 7	<p><b>Auf Seite 7 merkt das IQWiG an:</b></p> <p>Unabhängig von der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den vom pU in die MAIC-Analysen eingeschlossenen Studien sowie der weiteren genannten Limitationen, bereitet der pU die durchgeführten MAIC in Modul 4 A des Dossiers unzureichend auf.</p> <p><b>Position ViiV Healthcare:</b></p> <p>Die im Dossier dargestellten drei matching-adjusted indirect comparisons (MAICs) stellen, nach Einschätzung von ViiV Healthcare, die bestmögliche Evidenz für einen indirekten Vergleich</p>	<p>Es erfolgte durch den pharmazeutischen Unternehmer keine hinreichende Aufbereitung der Methodik aufseiten der Vergleichstherapie dargestellten Studien sowie der Patientencharakteristika. Somit ist nicht beurteilbar, ob die Studie BRIGHTE und die Studien BENCHMRK-1, BENCHMRK-2, TMB-301 und VIKING-3 hinreichend vergleichbar sind. Unklar ist auf Basis der dargestellten Informationen auch, ob die in die MAIC Analyse eingegangenen Daten vollständig sind.</p>

von Fostemsavir + OBT aus der Studie 205888 (BRIGHTE) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) dar.

Die MAICs sind daher ungeachtet methodischer Limitationen für die Nutzenbewertung geeignet und heranzuziehen.

Die für diese MAICs identifizierten Studien, BENCHMRK-1 + BENCHMRK-2, VIKING-3 und TMB-301 sind für diese indirekten Vergleiche, in Bezug auf die Vergleichbarkeit der Studienpatient\*innen und die fehlende Möglichkeit, ein supprimierendes Therapieregime zu bilden, am besten geeignet. Sie stellen mit den Studienarmen Placebo + OBT (BENCHMRK-1+2), OBT inkl. DTG (VIKING-3), sowie Ibalizumab + OBT (TMB-301) die bestmögliche Annäherung an die ZVT zur Verfügung und bilden die Versorgungsrealität in dieser spezifischen Zielpopulation ab.

Die auf Grund der Studiendesigns nicht mögliche Adjustierung über einen Brückenkomparator wird methodisch bestmöglich durch die verwendete Adjustierung durch Matching der Studienpopulationen ersetzt. Dafür wurde die Studienpopulation der BRIGHTE Studie auf Basis der individuellen Patientendaten separat, für jeden MAIC einzeln, durch Selektion von Patient\*innen und ihrer Neugewichtung anhand der Patientencharakteristika, der Population der jeweiligen Vergleichsstudie angeglichen. Mit diesen, jeweils für den einzelnen Vergleich berechneten Populationen der BRIGHTE Studie, wurde dann jeweils der MAIC durchgeführt und die Behandlung mit Fostemsavir + OBT indirekt mit der jeweiligen Behandlung der Vergleichsstudie verglichen. Für die Analysen wurden die Daten der randomisierten Kohorte und der nicht-randomisierten Kohorte der BRIGHTE Studie kombiniert, um die verfügbare Stichprobengröße für die MAIC-Analysen zu maximieren.

Die verkürzte Aufbereitung und Darstellung im Dossier ist durch die Limitationen der MAICs ohne Brückenkomparator begründet. Aufgrund dieser Limitationen qualifizieren sie sich nach der Einschätzung von ViiV Healthcare nicht für eine Darstellung in den Abschnitten 4.2.5.6 und 4.3.2.1.

Ausführlich dargestellt werden das Vorgehen und die angewandten Methoden für die systematische Literaturrecherche und die Auswertungen in den Studiendokumenten für die MAICs mit den Studien BENCHMRK-1+2 und TMB-301 (<sup>24</sup>GSK, 2019;<sup>25</sup>HEOR, 2019;<sup>26</sup>HEOR, 2021) und den Studiendokumenten für den MAIC mit der Studie VIKING-3 (<sup>27</sup>ViiV, 2020;<sup>28</sup>HEOR, 2021;<sup>29</sup>HEOR, 2021).

In den MAICs zeigte sich eine verbesserte Wirksamkeit von Fostemsavir + OBT im Vergleich zu Placebo + OBT, Ibalizumab + OBT und OBT inkl. DTG. Das belegen statistisch signifikante Unterschiede nach 96 Wochen Nachbeobachtung gegen Placebo + OBT, sowohl bei der mittleren Veränderung der CD4+ Zellzahl, als auch beim Anteil der virologisch supprimierten Patient\*innen. Zusätzlich zeigt sich ein numerischer Vorteil gegenüber Ibalizumab + OBT nach 24 Wochen. Ebenso zeigt Fostemsavir + OBT eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu OBT inkl. DTG mit statistisch signifikanten Unterschieden bei der Anzahl der virologischen Versager und der Studienabbrecher nach 24 und 48 Wochen und einem höheren Anteil der virologisch supprimierten Patient\*innen nach 48 Wochen als unter OBT inkl. DTG.

In den MAICs zeigten sich nach Einschätzung von ViiV Healthcare keine sicherheitsrelevanten Signale. Damit bestätigt sich die gute Verträglichkeit von Fostemsavir über 96 Wochen aus der BRIGHTE Studie, die besonders in einer Population von stark vorbehandelten Patient\*innen mit weit fortgeschrittener HIV-Infektion und



limitierten Therapieoptionen von großer Bedeutung ist, nicht nur in Hinblick auf behandlungsbedürftige Komorbiditäten sondern vor allem in Bezug auf eine gute Langzeitverträglichkeit der verbleibenden Therapieoptionen.

Trotz der genannten Limitationen zeigen die Ergebnisse der MAICs Vorteile einer Behandlung mit Fostemsavir und bestätigen damit die positiven Ergebnisse, die in der BRIGHTE Studie für Fostemsavir in dieser besonders vulnerablen Patientenpopulation gezeigt wurden.

Damit komplettieren die sehr positiven Ergebnisse der MAICs die hervorragenden und umfangreichen Studiendaten der BRIGHTE Studie und untermauern den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Fostemsavir.

## Literaturverzeichnis

1. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Rukobia 600 mg Retardtabletten 2021 09.07.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023257>.
2. Marzolini C; Elzi L; Gibbons S; Weber R; Fux C; Furrer H, et al. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antiviral therapy*. 2010; 15(3): 413.
3. Holtzman C; Armon C; Tedaldi E; Chmiel JS; Buchacz K; Wood K, et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *Journal of general internal medicine*. 2013; 28(10): 1302-10.
4. RKI, Robert-Koch-Institut. HIV-Infektion/AIDS RKI-Ratgeber 2018 25.02.2021. Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_HIV\\_AIDS.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HIV_AIDS.html).
5. WHO, World Health Organization. HIV/AIDS Overview 2021 25.02.2021. Available from: [https://www.who.int/health-topics/hiv-aids/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/hiv-aids/#tab=tab_1).
6. Galli L; Parisi MR; Poli A; Menozzi M; Fiscon M; Garlassi E, et al., editors. Burden of disease in PWH harboring a multidrug-resistant virus: data from the PRESTIGIO registry. *Open forum infectious diseases*; 2020: Oxford University Press US.
7. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; ÖAIG, Österreichische AIDS-Gesellschaft; DGIM, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DSTIG, Deutsche STI-Gesellschaft; DGI, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; GfV, Gesellschaft für Virologie, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (AWMF-Register-Nr.: 055-001, S2k) 2020 06.10.2020. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-001.html>.
8. EACS, European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 10.1 2020 06.10.2020. Available from: <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>.
9. Kozal M; Aberg J; Pialoux G; Cahn P; Thompson M; Molina J-M, et al. Fostemsavir in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2020; 382(13): 1232-43.
10. Ackerman P; Thompson M; Molina J-M; Aberg J; Cassetti I; Kozal M, et al. Long-term efficacy and safety of fostemsavir among subgroups of heavily treatment-experienced adults with HIV-1. *AIDS (London, England)*. 2021; 35(7): 1061.
11. BfArM, Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte. Härtefallprogramme / Compassionate Use (CUP) 2021 25.01.2021. Available from:

[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/KlinischePruefung/CompassionateUse/Tabelle/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/KlinischePruefung/CompassionateUse/Tabelle/_node.html).

12. BfArM, Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte. Leitfaden zur Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms nach Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV) 2017 21.07.2021. Available from:

[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/compUse/BfArM-LeitfadenZuArzneimittel-Haertefallprogrammen.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=1](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/klin-pr/compUse/BfArM-LeitfadenZuArzneimittel-Haertefallprogrammen.pdf?__blob=publicationFile&v=1).

13. HAS, Haute Autorité De Santé. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 2 JUIN 2021 fostemsavir RUKOBIA 600 mg, comprimé à libération prolongée Première évaluation. 2021 02.06.2021.

14. Thera, Theratechnologies Europe Limited. Fachinformation Trogarzo 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2020 02.09.2020. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023117>.

15. FDA, Food and Drug Administration. Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry 2015 19.07.2021. Available from: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Human-Immunodeficiency-Virus-1-Infection--Developing-Antiretroviral-Drugs-for-Treatment.pdf>.

16. Cameron DW; Heath-Chiozzi M; Danner S; Cohen C; Kravcik S; Maurath C, et al. Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease. The Lancet. 1998; 351(9102): 543-9.

17. ClinicalTrials.gov. Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenacapavir in Combination With an Optimized Background Regimen in Heavily Treatment Experienced Participants Living With HIV-1 Infection With Multidrug Resistance (CAPELLA) (NCT04150068) 2021 09.07.2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150068>.

18. ClinicalTrials.gov. Ibalizumab Plus Optimized Background Regimen in Patient With Multi-Drug Resistant HIV (NCT02475629) 2020 19.07.2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02475629>.

19. ClinicalTrials.gov. A Study to Assess Dolutegravir in HIV-infected Subjects With Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen. (VIKING-3) (NCT01328041) 2016 19.07.2021. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01328041>.

20. EMA, European Medicines Agency. Assessment report Rukobia International non-proprietary name: fostemsavir Procedure No. EMEA/H/C/005011/0000 2020 19.07.2021. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/rukobia-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/rukobia-epar-public-assessment-report_en.pdf).

21. Tashima KT; Smeaton LM; Fichtenbaum CJ; Andrade A; Eron JJ; Gandhi RT, et al. HIV salvage therapy does not require nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2015; 163(12): 908-17.
22. Castagna A; Maggiolo F; Penco G; Wright D; Mills A; Grossberg R, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir-and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *The Journal of infectious diseases*. 2014; 210(3): 354-62.
23. Ackerman P. Monogram Genotypic and Phenotypic Susceptibility Scoring (SUPPLEMENTAL DIGITAL CONTENT 2). 2020 02.09.2020.
24. GSK, GlaxoSmithKline. Comparative effectiveness of fostemsavir and Optimised Background Therapy (OBT) versus optimised regimens of existing agents and ibalizumab and OBT in highly treatment experienced HIV patients for use in health economic evaluation. (209672 Fostemsavir BENCHMRK IBA protocol final). Data on File. 2019 03.09.2019.
25. HEOR, Health Economics and Outcomes Research. Clinical Efficacy and Safety of Treatments for Highly Treatment Experienced HIV Patients Systematic Review Report (209672 Fostemsavir BENCHMRK IBA SLR Report). Data on File. 2019 02.09.2019.
26. HEOR, Health Economics and Outcomes Research. Comparative efficacy of fostemsavir versus optimised background therapy and ibalizumab in highly treatment experienced HIV patients for use in health economic evaluation MAIC Report. 2021 23.03.2021.
27. ViiV, ViiV Healthcare. Comparative effectiveness of fostemsavir and Optimised Background Therapy (OBT) versus optimised regimens of existing agents in heavily treatment experienced HIV patients for use in health economic evaluation. Vol.2 (215368 Fostemsavir VIKING3 protocol final). Data on File. 2020 06.11.2020.
28. HEOR, Health Economics and Outcomes Research. Clinical Efficacy and Safety of Treatments for Heavily Treatment Experienced HIV-1 Patients Systematic Review Report (215368 Fostemsavir VIKING3 SLR Update Report). Data on File. 2021 Mrz 2021.
29. HEOR, Health Economics and Outcomes Research. Comparative efficacy of fostemsavir in highly treatment experienced adults with multidrug resistant HIV-1 infection VIKING-3 MAIC Report. 2021 24.03.2021.

## 5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	20.07.2021
Stellungnahme zu	Fostemsavir / Rukobia®
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp &amp; Dohme GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fostemsavir ist in Kombination mit anderen anti-retroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht.</p> <p>In der Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz merkt das IQWiG auf S. 10 im Abschnitt 2.3.1 an:[...]Insgesamt erfolgte die Behandlung im Vergleichsarm in den ersten 8 Tagen in der randomisierten Kohorte der Studie BRIGHTE nicht im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie. [...] Unabhängig davon, ist der randomisierte Vergleich mit einer Dauer von nur 8 Tagen zu kurz, um langfristige Effekte von Fostemsavir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den chronischen Verlauf der multiresistenten HIV-1-Infektion zu beurteilen.</p> <p>Anmerkung zur Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz: Die Anzahl der Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion ist sehr begrenzt. Daher ist es nur bedingt möglich eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der Vielzahl der zugelassenen Wirkstoffe und deren Kombinationen in einer randomisierten Studien-/Therapielandschaft, unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen abzubilden.</p>	<p>Die Studie BRIGHTE ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da die vergleichende Studienphase von 8 Tagen für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet deutlich zu kurz ist und die Fortführung einer versagenden Therapie nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>So stehen sich die Forderungen nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechendem sofortigem Therapiewechsel und einer länger als 8 Tage andauernden randomisierten Vergleichsphase unvereinbar gegenüber.</p> <p>In diesem Falle erachtet MSD diese Einschränkung hinsichtlich des Studiendesigns als nicht angemessenes Vorgehen an.</p>	

## 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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis



### 5.3 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	15.07.2021
Stellungnahme zu	Fostemsavir – Rukobia® (2021-04-01-D-660)
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Str. 173 55216 Ingelheim am Rhein

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Fostemsavir (Rukobia®) im folgendem neuen bzw. noch nicht bewerteten Anwendungsgebiet:</p> <p>Rukobia ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion indiziert, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht (Europäische Arzneimittelagentur, 2021).</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zusammenfassend zu folgendem Ergebnis:</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2021).</p> <p>Boehringer Ingelheim International GmbH, in Deutschland vertreten durch die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend BI genannt), ist Zulassungsinhaber des nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitors (NNRTI) Nevirapin (Viramune®) zur Behandlung von HIV-1-Infizierten, der in Europa seit 1998 zugelassen ist (Europäische Arzneimittelagentur, 2020).</p> <p>BI nimmt nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Fostemsavir.</p>	<p>Die Studie BRIGHTE ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da die vergleichende Studienphase von 8 Tagen für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet deutlich zu kurz ist und die Fortführung einer versagenden Therapie nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Beteiligung von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG hat im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung einen medizinisch-fachlichen Berater einbezogen.</p> <p>Die Beteiligung lediglich eines medizinisch-fachlichen Beraters zur Beantwortung von Fragestellungen durch das IQWiG ist nach Auffassung von BI unzureichend. Bei zukünftigen Verfahren wäre eine Beteiligung von mehreren Sachverständigen zum Beispiel mittels einer Delphi-Befragung – wie es auch bei der Erstellung von Leitlinien bereits praktiziert wird – wünschenswert. Dadurch kann das Risiko, dass eine Nutzenbewertung durch eine möglicherweise verzerrte Meinung eines einzelnen Beraters beeinflusst wird, verringert werden. Zusätzlich erscheint es sinnvoll, medizinische Fachgesellschaften und Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen frühzeitig im Rahmen der Dossierbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p><b>2. Veröffentlichung der Antworten von medizinisch-fachlichen Beratern</b></p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der medizinisch-fachliche Berater, auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um den Stellungnahme-Berechtigten die Möglichkeit zu geben, dazu Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p> <p>Darüber hinaus erfüllt die Darlegung der potenziellen Interessenkonflikte nicht das Transparenzgebot, auf das sich das IQWiG selbst in der Öffentlichkeit beruft. Für eine ausreichende Transparenz bedarf es zusätzlich der Veröffentlichung der Antworten der befragten medizinisch-fachlichen Berater.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. Beteiligung von Patientenvertretern und Offenlegung der Antworten</b></p> <p>Nach Auffassung von BI ist es unzureichend, wenn lediglich ein Patientenvertreter zur Beantwortung von Fragestellungen vom IQWiG herangezogen wird. Auch hier wäre eine Beteiligung von mehreren Betroffenen bei zukünftigen Verfahren wünschenswert.</p> <p>Das IQWiG dokumentiert in seinem Bewertungsbericht nicht die Antworten, die der Patientenvertreter, auf die vom IQWiG gestellten Fragen gegeben hat. Um die Möglichkeit zu haben, auch zu diesen Fragen Stellung zu beziehen, wäre eine Offenlegung der entsprechenden Antworten hilfreich.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p><b>4. Umfassende Information aller Teilnehmer in der mündlichen Anhörung</b></p> <p>Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des IQWiG zu äußern und an der wissenschaftlichen Diskussion teilzunehmen.</p> <p>Um eine umfassende und informierte Diskussion während einer mündlichen Anhörung führen zu können, ist es sinnvoll, dass alle Teilnehmer die Stellungnahmen der teilnehmenden Parteien erhalten. Nur mit gleichem Kenntnisstand in Bezug auf die eingereichten Stellungnahmen ist es möglich, die verschiedenen Themen der Anhörung angemessen zu bewerten und zu erörtern.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deshalb sollten zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld verteilt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

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)

## Literaturverzeichnis

- [1]. Europäische Arzneimittelagentur. (2020). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Nevirapin. Retrieved July 15, 2021, from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viramune-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viramune-epar-product-information_de.pdf)
  
- [2]. Europäische Arzneimittelagentur. (2021). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Rukobia. Retrieved July 15, 2021, from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rukobia-epar-product-information_de.pdf)
  
- [3]. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1147 Fostemsavir (HIV-Infektion). Retrieved July 15, 2021, from [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4559/2021-04-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Fostemsavir\\_D-660.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4559/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Fostemsavir_D-660.pdf)

#### 5.4 Stellungnahme der Theratechnologies Europe Limited

Datum	03.08.2021
Stellungnahme zu	Fostemsavir
Stellungnahme von	<i>Theratechnologies</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Joachim Goldbach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ich schließe mich der Stellungnahme des IQWiG an	Die Aussage wird zur Kenntnis genommen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Joachim Goldbach

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: Keine  Vorgeschlagene Änderung: Keine	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

## 5.5 Stellungnahme der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)

Datum	22.07.2021
Stellungnahme zu	Rukobia® (Fostemsavir, multiresistente HIV-Infektion)
Stellungnahme von	 <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V.</p> <p>Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e.V. (dagnä)</p> <p>Für den Vorstand: Dr. med. Markus Bickel Nürnberger Str. 16 10789 Berlin</p> <p>Fon: 030 – 398 01 93 - 0 Fax: 030 – 398 01 93 - 20 Mail: <a href="mailto:verein@dagnae.de">verein@dagnae.de</a> <a href="http://www.dagnae.de">www.dagnae.de</a></p>

## 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>Auch bei intensiv vorbehandelten HIV-Patientinnen und -Patienten sollte immer versucht werden, die Viruslast dauerhaft unter die Nachweisgrenze zu senken (1). Dieses Ziel ist wichtig, um die Transmission multiresistenter HIV-Stämme zu verhindern, und um Aids zu vermeiden. HIV-Patientinnen und Patienten mit multiresistenten HIV-Stämmen haben im Vergleich zu anderen Patientinnen und -Patienten mit nicht-resistenter HIV-Infektion eine ungünstigere Prognose – und zwar vor allem, wenn die Viruslast nicht gesenkt werden kann. So war das Aids-Risiko in der italienischen PRESTIGIO-Kohorte mit 148 Patientinnen und Patienten mit Vierklassen-HIV Resistenz bei Vorliegen einer nachweisbaren HI-Virämie nach 48 Monaten verdoppelt (2).</p> <p>Fostemsavir ist neuartiger Attachment Inhibitor, der die Fusion von HIV mit der Zielzelle verhindert. Dieses Medikament könnte bei allen HIV infizierten Menschen eingesetzt werden, wird zweimal täglich oral eingenommen und verursacht keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen. In den für das IQWiG-Gutachten eingereichten Studien sind sehr intensiv vorbehandelte HIV-infizierte Patientinnen und -Patienten mit einem vorausgegangenen HIV-Therapieversagen eingeschlossen worden. Diese Patientinnen und Patienten hatten nur sehr wenige bis gar keine HIV-Therapieoptionen aufgrund eines ausgeprägten HIV-Resistenzprofils und hatten nun eine optimierte Folgetherapie mit und ohne Fostemsavir erhalten. Hierbei zeigte sich ein signifikant besseres virologisches Ansprechen bei guter Verträglichkeit der Therapie.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</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>Ähnlich wie bei dem zuletzt sich in der frühen Nutzenbewertung befindlichem Ibalizumab (ein monoklonaler Antikörper für HIV-Patientinnen und -Patienten mit Multiresistenz ohne andere HIV-Therapieoptionen), wird Fostemsavir sicher nur für wenige ausgewählte Patientinnen und Patienten in Frage kommen. In der bundesweiten LOWER-Studie, in der etwa 25 % aller Patientinnen und Patienten in Deutschland mit mindestens Dreiklassen-HIV-Resistenz untersucht wurden, waren lediglich 7 von 243 Patientinnen und Patienten HI-virämisch und ohne weitere HIV Therapieoptionen (3).</p> <p>Die zu erwartende Zahl von Patientinnen und Pateinten in Deutschland, die für eine Therapie mit Fostemsavir in Frage kommen, dürfte niedrig sein. Aber für diese Patientinnen und Patienten mit extrem limitierten Optionen dürfte Fostemsavir – hierin Ibalizumab ähnlich – gleichwohl eine äußerst wichtige, möglicherweise sogar lebensrettende Möglichkeit darstellen, eine HI-Virussuppression wieder zu erreichen.</p>	<p>Anzahl der Patientinnen und Patienten: ca. 80 – 240 in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Die Angaben folgen den Darstellungen des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG. Insgesamt ist für die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere aufgrund der doppelten Berücksichtigung eines Anteils für die Drei-Klassen-Resistenz von einer Unterschätzung auszugehen. Zudem sind die Angaben mit Unsicherheiten bei einzelnen Berechnungsschritten behaftet.</p> <p>Die im vorliegenden Verfahren angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten weicht von der Angabe im identischen Anwendungsgebiet (Beschluss zu Ibalizumab vom 18. Februar) ab. Die dort angegebenen Patientenzahlen wurden auch als Unterschätzung bewertet. Da im vorliegenden Verfahren zu Fostemsavir die geschätzte Anzahl höher ist und da die Anzahl an Patientinnen und Patienten nicht nur über das virologische Versagen, sondern auch über das Vorliegen von Nebenwirkungen operationalisiert wurde, wird davon ausgegangen, dass die vorliegenden Patientenzahlen trotz anzunehmender Unterschätzung eine bessere Annäherung an die tatsächlich zu erwartenden Zahlen darstellen.</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:	

## Literaturverzeichnis

1. Youle M, Staszewski S, Clotet B, et al. Concomitant use of an active boosted protease inhibitor with enfuvirtide in treatment-experienced, HIV-infected individuals: recent data and consensus recommendations. HIV Clin Trials 2006; 7: 86-96.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16798623/>  
A.
2. Parisi MR, Poli A, Menozzi, et al. Burden of disease in PLWH harboring a 4-class drug resistant virus: data from PRESTIGIO Registry. PE20/11, 17th EACS 2019, Basel.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33241063/>  
B.
3. Daeumer M, Wolf E, Bickel M, et al. Detection of archived mutations in patients infected with multiclass resistant HIV-1. Abstract 544, 26th CROI 2019, Seattle.  
<https://www.croiconference.org/abstract/detection-archived-mutations-patients-infected-multiclass-resistant-hiv-1/>

## 5.6 Stellungnahme der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V. DAIG

Datum	16.7.2021
Stellungnahme zu	Fostemsavir / Rukobia
Stellungnahme von	Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Grindelallee 35 20146 Hamburg



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Esser, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Salvagetherapie-Studien:</p> <p>Wird die zweckmäßige Vergleichstherapie als eine individualisierte Therapie aus im Individualfall verfügbaren, in der Resistenzanalyse als virologisch wirksam beurteilten und vertragenen Substanzen definiert, so entspricht aus unserer Sicht die mangels vielversprechender Umstellungsoptionen vor Randomisierung und für die ersten 8 Tage nach Randomisierung fortgeführte Therapie der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insofern wäre die Fortführung des selben Kombinationsregimes u.E. als zweckmäßige Vergleichstherapie akzeptabel.</p> <p>Eine funktionelle Monotherapie für 8 Tage erscheint klinisch wegen eines geringen Risikos eines Therapieversagens mit Resistenzentwicklung gegenüber Fostemsavir vertretbar. Die weitere Fortführung der bisherigen Therapie mit alleiniger Zugabe von Fostemsavir wäre hingegen aus ethischer Sicht problematisch, da angesichts niedriger CD4+-Zellzahlen sowohl mit einer klinischen Progression als auch mit einem bei längerer Gabe erhöhten Risikos für virologisches Versagen mit Fortschreiten der Resistenzentwicklung gerechnet werden muss. Die in diese Studie Eingeschlossenen waren durch AIDS-Erkrankungen bedroht. Dies wird durch die hohe Zahl an Todesfällen gestützt, die überwiegend auf opportunistischen Folgeerkrankungen beruhten. Mit der Optimierung des gesamten Regimes zusätzlich zur Gabe von Fostemsavir sollte eine möglichst nachhaltige Therapieumstellung erfolgen.</p>	<p>Die Studie BRIGHTE ist nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet, da die vergleichende Studienphase von 8 Tagen für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet deutlich zu kurz ist.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unter der Therapie mit Fostemsavir plus OBT wurde ein deutlicher CD4-Zell-Anstieg selbst bei schwerer Immundefizienz beobachtet, also bei Personen mit hohem Risiko ohne gezielte Behandlung an AIDS zu erkranken und zu versterben.</p> <p>Nach unserem Verständnis des Studiendesigns beziehen sich die Angaben zur Resistenzanalyse bei Einschluss auf die im Rahmen der Studie durchgeführte Resistenzanalyse beim Screening, kombiniert mit anamnestischen Daten zu Resistenz und Verträglichkeit. Es ist also nicht klar, bei wie vielen Patienten bereits vor Einschluss bekannt war, dass u.U. noch einzelne wirksame Optionen bestanden.</p> <p>Die Einordnung von Wirkstoffen als teilweise wirksam ist schwierig. Die Konstellationen bei den einzelnen Patienten sind sehr unterschiedlich, was die Standardisierung für den Einschluss in eine Studie erschwert. Die verschiedenen Algorithmen zur Interpretation von Resistenzanalysen unterscheiden sich diesbezüglich nicht unerheblich. Die Studie legte für die Bewertung die IAS-USA-Liste majorer Resistenzmutationen zugrunde. Dies ist ein nachvollziehbares Vorgehen. Es schließt nicht identifizierte Resteffekte von als resistent bewerteten Substanzen zwar nicht aus. Allerdings sind auch minore resistente Varianten oder in der Vergangenheit entstandene, aktuell nicht detektierte Resistenzen nicht auszuschließen, die eher zu einer Unterschätzung der kumulativen Resistenzen und damit zu einer Überschätzung der Zahl der Optionen führen könnten. Die therapeutischen Konsequenzen aus der Annahme von Resteffekten bezüglich der Wahl der OBT sind sehr Behandler-abhängig und kaum standardisierbar.</p>	<p>In der Studie wurde nicht erhoben, wie viele teilweise aktive Wirkstoffe für die Patientinnen und Patienten noch verfügbar waren. Es kann somit nicht bewertet werden, ob patientenindividuell tatsächlich kein supprimierendes antivirales Regime zusammengestellt werden konnte, wie es das Anwendungsgebiet vorsieht. Damit ist unklar, ob die Studienpopulation das vorliegende Anwendungsgebiet abbildet.</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Esser, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zudem ist davon auszugehen, dass die Plasmavirämie bei Einschluss bereits teilweise Resteffekte der bisherigen Medikation widerspiegelt, ohne dass diese in ihrem Beitrag zur Restwirksamkeit quantitativ sicher einschätzbar wären.</p>	
<p>Die vom pU für den Quervergleich genannten Studien fanden zu früheren Zeitpunkten statt und schlossen daher relativ zu heutigen Salvage-Situationen weniger ausbehandelte Patienten ein. Dennoch ist die klinische Situation die gleiche: Die Unmöglichkeit, mit den verfügbaren Optionen ohne Verfügbarkeit einer weiteren voll aktiven Substanz, vorzugsweise aus einer neuen Wirkstoffklasse und/oder fehlende Kreuzresistenz eine ausreichende Virussuppression zu erreichen. Die Zahl der Betroffenen ist zwar kleiner als früher, das Problem stellt sich für diese Patienten jedoch ebenso drängend.</p>	<p>Die Vergleichsarme der BENCHMRK-1 bzw. BENCHMRK-2 sowie die Studie VIKING-3 bilden die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht ab. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien (2006 – 2015) waren einige der aktuell in der Versorgung eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffklassen noch nicht verfügbar. Ein Vergleich von Fostemsavir gegenüber einer patientenindividuellen Therapie wie sie im heutigen Praxisalltag eingesetzt wird, ist daher nicht möglich.</p>
<p>Aus Sicht der DAIG ist die Einstufung des Zusatznutzens auf Basis der eingereichten Studiendaten durch das IQWiG nach formalen Kriterien nachvollziehbar. Angesichts des durch die Studienergebnisse u.E. belegten erheblichen individuellen Nutzens einer Gabe von Fostemsavir im Rahmen einer optimierten Kombination sieht die DAIG jedoch einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführung zum Zusatznutzen wird zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Esser, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink

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 11 Zeile 2	<p>Anmerkung: Die Fortführung einer versagenden Therapie stellt nach den Deutsch-Österreichischen Leitlinien<sup>1</sup> dann eine mögliche Option der Fortführung einer laufenden inkomplett wirksamen Therapie dar (gemessen an einer Plasmavirämie &lt;50 Kopien/ml), wenn keine Möglichkeit besteht, auf ein komplett wirksames Regime umzustellen. Dies entspricht u.E. der Eingangssituation in der BRIGHTE-Studie (randomisierter Vergleich). Die Fortführung dieser Therapie für nur 8 Tage ist u.E. angesichts des sehr geringen Risikos eines Therapieversagens unter Fostemsavir mit weiteren Resistenzen in diesem kurzen Zeitraum vertretbar (s.o.). Die kurze Phase der funktionellen Monotherapie hat aus klinischer Sicht den Vorteil einer intraindividuellen Abschätzung des Beitrags von Fostemsavir zur virologischen Wirksamkeit der später optimierten Therapie.</p> <p>Für den nicht vergleichenden Arm wäre die Empfehlung der DÖLL anwendbar, die Zugabe nur einer wirksamen Substanz zu vermeiden. Die Ansprechrate in diesem Arm zeigt jedoch eine gute virologische Wirksamkeit in einem nicht geringen Anteil der so Behandelten. Zu beachten ist, dass Fostemsavir in den Leitlinien noch nicht berücksichtigt wurde und daher in diese Empfehlung nicht eingegangen ist.</p>	Die Fortführung einer versagenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Esser, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink

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)
	Vorgeschlagene Änderung: Entsprechende Änderung	
Seite 13  Zeile 10 ff.	<p>Anmerkung: Bictegravir und Doravirin sind für Patienten mit Resistenzen nicht zugelassen. Während Dolutegravir in doppelter Dosis auch bei Integraseinhibitor-Resistenzen in den VIKING-Studien Wirksamkeit zeigte, liegen solche Studien für Bictegravir nicht vor, und zu einer eventuell wirksamen Dosis gibt es keine Daten. Auch ist Bictegravir nur in Fixkombination mit TAF und FTC verfügbar.</p> <p>Kombinationspräparate werden wo irgend möglich auch in der Salvage-Therapie verwendet, um die Tablettenzahl zu reduzieren und die Adhärenz zu fördern. Dies setzt die Wirksamkeit der in dem Präparat enthaltenen Substanzen voraus. Indikationseinschränkungen (s.o.) sind dabei zu beachten.</p> <p>Ibalizumab stellt eine extrem kostspielige und in der Anwendung komplexe Substanz dar (14-tägliche Infusionen). Es kann daher nur in Einzelfällen angewendet werden. Eine orale Medikation wie Fostemsavir ist daher vorteilhaft, wenn ohne Zugabe von Ibalizumab</p>	<p>Die Wirkstoffe Bictegravir und Doravirin sind <u>grundsätzlich</u> für die Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen zugelassen.</p> <p>Zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion ist explizit der Wirkstoff Ibalizumab zugelassen.</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Esser, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink

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>eine ausreichende Anzahl aktiver Substanzen kombiniert werden kann.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Entsprechende Hinweise / Änderungen</p>	
Seite 22 Zeile 13	<p>Anmerkung: Die vom pU angegebene Kombination von Fosamprenavir und Darunavir ist u.E. nicht nachvollziehbar. Fosamprenavir wird heute praktisch nicht mehr eingesetzt. Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin (TAF/FTC) wäre in dieser Situation gebräuchlicher als Abacavir/Lamivudin.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Entsprechende Änderung</p>	<p>Für die zweckmäßige Vergleichstherapie und die Basistherapie zu Fostemsavir wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Kombinationstherapien dargestellt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Lamivudin / Tenofovirdisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Ibalizumab + Abacavir + Emtricitabin).</p>
Seite 25 4.3	<p>Anmerkung: Aus Sicht der DAIG ist die Einstufung des Zusatznutzens auf Basis der eingereichten Studiendaten durch das IQWiG nach formalen Kriterien nachvollziehbar. Angesichts des durch die Studien u.E. belegten erheblichen Nutzens einer Gabe von Fostemsavir im Rahmen einer</p>	s.o.

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Esser, Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Stellbrink

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>optimierten Kombination sieht die DAIG jedoch einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Entsprechende Änderung</p>	

### Literaturverzeichnis

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

## 5.7 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (vfa)

Datum	22.7.2021
Stellungnahme zu	Fostemsavir (Rukobia®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Fostemsavir (Rukobia®) von ViiV Healthcare GmbH veröffentlicht.</p> <p>Fostemsavir ist zugelassen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die kein anderes supprimierendes, antiretrovirales Behandlungsregime zur Verfügung steht. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe (unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. In der Zulassungsstudie sei die Vorgabe der Vergleichstherapie nicht umgesetzt. Auch die vorgelegten matching-adjustierten indirekten Vergleiche stuft das IQWiG als nicht relevant ein. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-</p>	<p>Die Ausführungen haben 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>therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht begründen. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

**Literatur:**



- D. Anlagen
- 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

## Mündliche Anhörung

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

**hier: Fostemsavir (D-660)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. August 2021  
von 12:22 Uhr bis 12:53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma ViiV Healthcare GmbH:

Herr Dr. Ingenhaag

Herr Rovini

Frau Stryewski

Herr Westermayer

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

Herr Dr. Bickel

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

Herr Dr. Esser

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Frau Krensel

Frau Walz (nicht zugeschaltet)

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

Herr Dr. Jensen

Herr Dr. Jumpertz

Angemeldeter Teilnehmender der Firma Theratechnologies Europe Limited:

Herr Dr. Goldbach

Angemeldeter Teilnehmender des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:22 Uhr

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Einen schönen guten Tag, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie heute zu unserer mündlichen Anhörung nach § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V. Ich möchte mich zunächst ganz herzlich entschuldigen, dass Sie so lange warten mussten. Wir hatten eben eine Anhörung zum Wirkstoff Remdesivir. Sie hat sehr lange gedauert. Ich bitte, dass Sie uns das nachsehen. Wir können die Dauer solcher Anhörungen nicht immer abschätzen. Ich möchte mich dafür in aller Form entschuldigen.

Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und vertrete heute Herrn Professor Hecken, der nicht anwesend sein kann. Ich bin stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel.

Heute geht es um den Wirkstoff Fostemsavir zur Behandlung einer multiresistenten HIV-1-Infektion. Es handelt sich um die Markteinführung. Die IQWiG-Nutzenbewertung stammt vom 29. Juni 2021.

Schriftliche Stellungnahmen dazu wurden eingereicht vom Hersteller ViiV Healthcare, von MSD Sharp & Dohme, von Boehringer, von der Deutschen AIDS-Gesellschaft, DAIG, und von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter, dagnä, sowie vom vfa.

Da wir Wortprotokoll führen, bin ich formell gehalten, die Anwesenheit festzustellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sind zugeschaltet Herr Dr. Ingenhaag, Herr Rovini, Frau Stryewski und Herr Westermayer, von der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter Herr Dr. Bickel, von der DAIG Herr Dr. Esser, von MSD Sharp & Dohme Frau Krensel – Frau Walz scheint nicht zugeschaltet zu sein –, von Boehringer Herr Dr. Jensen und Herr Dr. Jumpertz, von Theratechnologies Europe Limited Herr Dr. Goldbach sowie vom vfa Herr Dr. Rasch.

Ich würde wie immer zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme geben. Wer macht das von Ihnen? – Bitte schön, Herr Ingenhaag.

**Herr Dr. Ingenhaag (ViiV):** Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Als Erstes möchte ich uns kurz vorstellen. Für ViiV Healthcare sind Holger Rovini, medizinischer Direktor, Bernd Westermayer für den Bereich Biostatistik und Nadine Stryewski für den Bereich Marktzugang anwesend. Mein Name ist Ingenhaag, und ich leite den Bereich Marktzugang bei ViiV Healthcare.

Wir freuen uns über die Gelegenheit des direkten Austausches mit Ihnen zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Fostemsavir, Handelsname Rukobia. Fostemsavir ist ein neuartiger Wirkstoff aus der Klasse der Attachment-Inhibitoren. Fostemsavir ist zugelassen in Kombination mit antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion, denen anderweitig kein supprimierendes Behandlungsregime zur Verfügung steht. Es handelt sich hierbei um eine kleine Population stark vorbehandelter Patientinnen und Patienten, die keine ausreichenden Optionen mehr zur Verfügung haben, um erfolgreich therapiert werden zu können. Für diese Patientinnen und Patienten stellt Fostemsavir eine wichtige, teilweise lebensrettende Therapieoption dar. Dies zeigt sich auch daran, dass Fostemsavir schon vor Zulassung im Rahmen eines Härtefallprogramms verfügbar war.

ViiV Healthcare sieht für Fostemsavir in der betrachteten Zielpopulation einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Wir sind überzeugt, dass die BRIGHTE-Studie die bestmögliche Evidenz in dieser Zielpopulation darstellt und entsprechend geeignet ist, einen Zusatznutzen abzuleiten. Zu den Details der frühen Nutzenbewertung von Fostemsavir würde

ich nun an meinen Kollegen Herrn Rovini übergeben, falls das für Sie, Herr Zahn, in Ordnung ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Das ist für mich völlig in Ordnung. Herr Rovini, Sie haben das Wort.

**Herr Rovini (ViiV):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte gerne auf zwei Punkte eingehen. Zunächst möchte ich den medizinischen Bedarf in der besonders vulnerablen Population der stark vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit multiresistentem HIV-1 beleuchten, die keine ausreichende Therapieoption für ein supprimierendes Behandlungsregime zur Verfügung haben. Im Anschluss werde ich kurz den Wirkstoff Fostemsavir vorstellen, der diesen Bedarf deckt, und die der Zulassung und Nutzenbewertung zugrundeliegenden Daten zusammenfassen.

Beginnen wir mit dem medizinischen Bedarf unter relevanten Aspekten der Versorgung stark vorbehandelter Patienten mit multiresistentem HIV-1. Während die überwiegende Mehrheit der Menschen mit HIV heute gut versorgt ist, gibt es weiterhin Patienten, die nur noch stark eingeschränkte Therapieoptionen und damit kein stabil supprimierendes Behandlungsregime zur Verfügung haben. Diese Patienten mit multiresistentem HIV-1 blicken meist auf eine lange Therapieschichte seit den späten 80er-Jahren zurück, mit einer Sequenz wenig potenter Wirkstoffe. Dadurch kam es zu einer Akkumulation von Resistenzen, die es nicht ermöglicht, mit den derzeit verfügbaren hochwirksamen Medikamenten eine stabil supprimierende und gut verträgliche Therapie zu erreichen. Die Zielpopulation ist entsprechend inhomogen. Denn jeder Patient blickt auf eine individuelle Therapiehistorie mit unterschiedlichen Resistenzen, behandlungsbedürftigen Komorbiditäten und AIDS-assoziierten Erkrankungen zurück. Unserer Schätzung nach haben in Deutschland zwischen 77 und 236 Patienten mit multiresistentem HIV-1 aufgrund von Resistenzen, Unverträglichkeiten oder signifikanten Wechselwirkungen keine ausreichenden Optionen zur Verfügung, um eine supprimierende und gleichzeitig gut verträgliche Therapie zu erhalten.

Die möglichen Folgen einer unzureichenden Behandlung sind mitunter verheerend. Sie reichen von einem erneuten Therapieversagen mit weiteren Resistenzen über ein Fortschreiten der HIV-Infektion und damit einhergehender Verschlechterung des Immunstatus bis hin zum Auftreten lebensbedrohlicher AIDS-assoziiertes Ereignisse, mitunter mit Todesfolge.

Ein weiterer Aspekt einer anhaltend nachweisbaren Viruslast ist das erhöhte Transmissionsrisiko der Infektion mit multiresistentem HIV-1. Die inhomogene Zielpopulation stellte die behandelnden Ärzte vor große Herausforderungen bei der Zusammenstellung eines supprimierenden Therapieregimes. Bei einem Therapieversagen mit Resistenzentwicklung empfehlen die gängigen Leitlinien, wenn möglich, mindestens zwei, besser noch drei vollaktive Substanzen einzusetzen. Bei den hier angesprochenen Patienten mit stark eingeschränkten Optionen sollte möglichst eine Substanz im Folgeregime eingesetzt werden, die keine Kreuzresistenzen mit anderen vorhandenen Klassen aufweist und der gegenüber das Virus bisher nicht exponiert war. Daher besteht ein hoher medizinischer Bedarf an solchen neuen Wirkstoffklassen ohne mögliche Kreuzresistenzen.

Die EMA bestätigt das. Es besteht ein anhaltender Bedarf an neuen antiretroviralen Substanzklassen, die eine potente und anhaltende antivirale Aktivität gegen multiresistente HI-Viren aufweisen. Nur so ist eine erfolgreiche Behandlung möglich, um damit ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, mit allen zuvor erwähnten negativen Konsequenzen.

Genau hier setzt Fostemsavir an. Es gehört zu einer neuen Substanzklasse, den sogenannten Attachment-Inhibitoren. Fostemsavir bietet die dringend benötigte neue Therapieoption. Denn durch seinen neuartigen Wirkmechanismus sind keine Kreuzresistenzen gegenüber anderen antiretroviralen Substanzklassen bekannt. Es ist, wie erwähnt, eine wichtige

Voraussetzung für die Zusammenstellung einer supprimierenden Therapie in der eingangs beschriebenen Population.

Damit komme ich zu den Daten, die der Zulassung und der Nutzenbewertung von Fostemsavir zugrunde liegen. Die BRIGHTE-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Fostemsavir in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie bei stark vorbehandelten Patienten, die aufgrund von Resistenzen, Unverträglichkeiten oder Sicherheitserwägungen keine stabil supprimierende Therapie mehr zur Verfügung hatten. Die Patienten wurden zwei Kohorten zugewiesen, erstens der randomisierten Kohorte, wenn sie noch mindestens einen vollaktiven Wirkstoff aus maximal zwei Wirkstoffklassen zur Verfügung hatten, oder zweitens der nicht randomisierten Kohorte, wenn gar keine vollaktiven Substanzen mehr zur Verfügung standen. Eingeschlossen wurden stark vorbehandelte Patienten mit multiresistentem HIV-1 auf einer versagenden Therapie. Sie wiesen außerdem eine hohe Krankheitslast zur Baseline auf.

Die Patienten in der BRIGHTE-Studie hatten also keine ausreichenden Therapieoptionen mehr. Sie haben quasi das Ende der Fahnenstange erreicht. Daher war für diese Patienten ohne Fostemsavir keine andere adäquate Kombinationstherapie mehr möglich. In Betrachtung dieser besonderen Herausforderung stellt die BRIGHTE-Studie die bestmögliche Evidenz für die Nutzenbewertung von Fostemsavir dar.

In der Versorgungsrealität der Zielpopulation bietet Fostemsavir mehrere therapeutisch bedeutsame patientenrelevante Vorteile. Erstens: Der Attachment-Inhibitor Fostemsavir kommt aus einer neuen Substanzklasse mit neuartigem Wirkmechanismus, der keine Kreuzresistenzen gegenüber den vorhandenen Wirkstoffklassen aufweist. Zweitens: Der signifikant stärkere Abfall der Viruslast zu Tag 8 vs. Placebo bei vergleichbarer Verträglichkeit. Es ist ein guter Nachweis der antiviralen Aktivität und klinisch relevant. Drittens: Die anhaltend hohe Wirksamkeit und gute Verträglichkeit über 96 Wochen. 65 Prozent der Patienten in der randomisierten Kohorte und 40 Prozent in der nicht randomisierten Kohorte waren virologisch supprimiert mit einer Viruslast unter 40 Kopien pro Milliliter. Viertens. Die statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über 96 Wochen.

Wenn man sich jetzt noch einmal die Therapiehistorie und die weit fortgeschrittene HIV-Infektion mit schwerer Krankheit insbesondere in der nicht randomisierten Kohorte vor Augen führt, sind die gezeigten Studienergebnisse in ihrer Aussagekraft besonders eindrücklich, auch in ihrer Dauer und hinsichtlich der antiviralen Aktivität als klinisch relevant einzustufen. Auf Basis der für diese Population vorliegenden bestmöglichen und bestverfügbaren Evidenzen besteht aus unserer Sicht ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Rovini, für Ihre Stellungnahme. – Ich habe gleich eine Frage an die Kliniker. Wie werden Personen mit einer multiresistenten HIV-Infektion in der Regel behandelt? Welche Rolle spielt dabei der Einsatz teilaktiver Substanzen? Welchen Stellenwert hat das vor kurzem zugelassene Präparat Ibalizumab bei dieser Indikation? Wer von den Klinikern könnte dazu etwas sagen? – Bitte schön.

**Herr Dr. Bickel (dagnä):** Das kann ich gerne machen. Vielen Dank erst einmal für die Einladung und die Möglichkeit, hier etwas zu sagen. Die Rolle, die das Präparat spielt, ist groß für die Personen, die es brauchen. Das sind, wie wir gehört haben, sehr wenige. Das Zielkollektiv für die beiden neuen Substanzen ist deutlich geringer als 1 Prozent des HIV-Kollektivs. Wir reden von wirklich wenigen, wahrscheinlich wenigen Hundert Patienten in ganz Deutschland. Beide Medikamente spielen hier allerdings eine große Rolle; denn sie können verhindern, dass die Krankheit voranschreitet. Das ist etwas, was wir in den letzten 20 Jahren fast schon ein bisschen vergessen haben: weil wir hervorragende Therapiemöglichkeit mit teilaktiven Substanzen haben, mit denen wir die Therapie notgedrungen fortführen. Wenn Sie Patienten haben, die nicht vollständig behandelbar sind, werden die mit teilaktiven Substanzen weiterbehandelt. Das funktioniert ziemlich gut, muss man sagen, aber nicht optimal. Es gibt



eine deutliche Verlangsamung der Krankheitsprogression, aber irgendwann, ein paar Jahre später, wird es die Krankheitsprogression geben.

Warum machen wir das? Weil wir keine Option hatten. Wir versuchen bei den neuen Therapien mindestens zwei, am besten drei neue Substanzen zu benutzen. Wenn die nicht zur Verfügung stehen, hat man sich beholfen, indem man teilaktive Substanzen weiter gegeben hat. Das wird sich jetzt ändern. Das ist natürlich sehr attraktiv. Das Ibalizumab ist aufwendiger zu geben; es wird intravenös als Infusion gegeben. Der zu erwartende sehr hohe Preis schreckt die Behandler natürlich ab. Deswegen ist die Rolle von Fostemsavir wahrscheinlich deutlich größer. Fostemsavir wird zweimal täglich oral gegeben; das ist super. Es macht fast keine Wechselwirkung. Es macht ein bisschen Arzneimittelwechselwirkung mit anderen Substanzen. Die ist allerdings gut untersucht, und man kann unproblematisch kombinieren. Für die paar wenigen HIV-Patienten ist das eine sehr wichtige Option, um die Krankheitsprogression zu verhindern, dadurch das Leid zu verhindern und letztlich – auch das muss man erwähnen – Kosten zu verhindern, die durch Hospitalisierung voranschreitender Krankheit auftreten.

Ein wichtiger Punkt ist dabei, dass es ein Kollektiv gibt, das sehr klein ist, zahlenmäßig in Deutschland kaum eine Rolle spielt, aber wichtig ist; das sind die HIV-infizierten Adoleszenten, die von Geburt an infiziert sind, die oft aus Entwicklungsländern zu uns gekommen sind und aufgrund von suboptimaler Therapie im Alter von 19, 20 Jahren in die Erwachsenenmedizin kommen und zum Teil wirklich multiresistente Viren haben. Gerade für solche jungen Menschen ist es extrem wichtig, eine potente Therapie zu haben mit einer langfristigen Perspektive.

Für die Betroffenen wird es also eine sehr große Rolle spielen. Zahlenmäßig liegen wir deutlich unter 1 Prozent in der Population.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Bickel. – Herr Dr. Esser, bitte.

**Herr Dr. Esser (DAIG):** Vielen Dank für die Einladung. Ich bin Vorsitzender der Deutschen AIDS-Gesellschaft. Wir hatten eine Stellungnahme abgegeben. Ihre Frage trifft einen ganz besonderen Punkt bei diesen Studien an schwer vorbehandelten Menschen mit zahlreichen Resistenzen. Ich denke, sie zielt auf den Optimized Background ab. Dazu möchte ich zwei Dinge ergänzend zu dem Kollegen Bickel sagen, der schon viele Dinge gut angesprochen hat. Wie mache ich überhaupt eine Studie bei jemandem, der kaum noch Optionen hat? Wie kann ich ausreichende Daten dafür bekommen? Da ist kein Vergleichsarm im eigentlichen Sinne mehr möglich. Die Firmen, die eine solche Studie mit uns gemeinsam zu entwickeln versuchen, erhalten viel Kritik für diese Monotherapie. Zu Recht wird hier angemerkt, acht Tage sind möglicherweise nicht ausreichend. Wenn man jedoch eine solche Monotherapie länger durchführt, verschießt man wahrscheinlich schon wieder die nächste Option, weil die Resistenzentwicklung fortschreitet. Deswegen sind diese Protokolle ungeheuer komplex, und es ist unheimlich schwierig, eine geeignete Vergleichstherapie zu finden. Deswegen: Die funktionelle Monotherapie, die vom IQWiG richtigerweise als sehr kritisch angesprochen wird, ist sehr begrenzt.

Das Zweite, was ich ergänzend erwähnen möchte: Wir haben Patienten mit einer sehr niedrigen Helferzellzahl. Wir haben in der HIV-Medizin den großen Vorteil, sogenannte Surrogatmarker zu haben, also Werte wie die Viruslast oder die CD4-Helferzell-Zahl, die uns in die Zukunft blicken lassen. In der randomisierten Studie lag die mediane Helferzellzahl bei 99 – alles unter 200 ist katastrophal – und bei den nicht randomisierten bei 41, und selbst bei den Menschen mit sehr schlechter Helferzellzahl gab es einen Anstieg: in der nicht randomisierten Gruppe von 119 Helferzellen und bei den randomisierten von 205, also heraus aus dieser massiven Gefahrenregion für AIDS-Erkrankungen und andere schwerwiegende tödliche Erkrankungen. Darin zeigt sich für uns ein deutlicher Zusatznutzen in dem Sinne, dass die Immunrekonstitution dauerhaft erreicht werden kann und, wie eben schon erwähnt, ein substanzieller Teil der Patienten eine Viruslast unter der Nachweisgrenze zeigt.

Zurück zum Optimized Background. Das ist immer die schwierige Frage in diesen Studien. Sie bedarf einer Interpretation. Sie haben nicht nur resistant/nicht resistant – das ist das Schwierige bei diesen Studien –, sondern Sie haben zum Beispiel resistant, aber resensitivierend für eine andere Substanz, Sie haben Resistenzen, die mit einer verminderten Replikationsfähigkeit von HI-Viren einhergehen. Deswegen ist die Interpretation sehr komplex, und es gibt nicht nur Schwarz und Weiß. Was machen Sie mit diesen Patienten, wenn Sie keine neue Substanz bekommen? Wir versuchen, die Resteffekte aus den einzelnen Substanzen herauszuquetschen. Aber wir würden uns wünschen – genau das ist hier passiert –, eine Substanz zu erhalten, wogegen es keine Resistenzen gibt, um ein anhaltendes virologisches Ansprechen zu erreichen.

Deswegen schließe ich mich gerne dem Kollegen Bickel an. Wir haben weiterhin für eine sehr kleine Gruppe von Patienten, die allerdings massiv bedroht ist durch schwerwiegende bis hin zu tödlichen Erkrankungen, einen hohen Bedarf für neue Substanzen, die wir für diese Patienten gerne einsetzen möchten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Esser. – Es liegt jetzt eine Wortmeldung von Frau Hager vom GKV-Spitzenverband vor. Frau Hager, bitte.

**Frau Hager:** Vielen Dank. – Ich würde gerne auf die Abgrenzung von Ibalizumab und Fostemsavir im Anwendungsgebiet eingehen. Herr Bickel, Sie hatten erwähnt, dass bei der Therapieentscheidung die Darreichungsform und auch die Kosten möglicherweise eine Rolle spielen. Ich habe mich gefragt, inwiefern die Wirksamkeit von Fostemsavir eine Rolle spielt. Der EPAR setzt sich sehr kritisch mit der Wirksamkeit auseinander und weist darauf hin, dass möglicherweise noch nicht abschließend geklärt ist, bei welchen Patienten Fostemsavir wirklich einen Nutzen zeigen wird und dass eine niedrigere Resistenzbarriere besteht, die möglicherweise auf das gesamte Therapieregime einen Einfluss hat. Mich würde interessieren, inwiefern dies bei der Therapieentscheidung in der Praxis eine Rolle spielt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Bickel, bitte.

**Herr Dr. Bickel (dagnä):** Danke schön. – Das ist schwierig bis gar nicht zu beantworten. Die Studien, wie Herr Esser das richtig gesagt hat, sind sehr schwierig in der Planung. In Deutschland liegt der Anteil der Patienten im einstelligen Bereich, wenn Sie überhaupt einen Patienten haben, der in eine solche Studie passt. Wir haben für beide Studien, Ibalizumab und Fostemsavir, in unserem Kollektiv keinen einzigen Patienten finden können, und wir haben eine der größten Praxen Europas. Das sind wenige Patienten. Ich glaube nicht, dass man abschätzen könnte, ob Ibalizumab oder die aktuelle Substanz Fostemsavir wirksamer ist. Hier wäre ich sehr zurückhaltend.

Die Kosten spielen natürlich eine Rolle, das ist klar. Auch wenn bei uns das formal keine Rolle spielen sollte, hat man es im Hinterkopf. Jeder kennt die hohen Kosten von Ibalizumab. Somit tendiert man eher dazu, eine orale Therapie zu nehmen, die wahrscheinlich deutlich günstiger sein wird. Am Ende des Tages – das hat Herr Esser sehr gut dargestellt – ist die Optimized-Background-Therapie, die OBT, die Hintergrundtherapie, die man dazugeben muss, das Problem; Sie müssen ausreichend Substanzen finden. Die Resistenzbarriere ist immer ein Problem, ganz klar. Wenn es Ihnen gelingt, dass die Therapie voll suppressiv ist, dann spielt die Resistenzbarriere überhaupt keine Rolle. Das heißt, man würde im Alltag, nicht in den Studien, so viele Substanzen zusammen kombinieren, wie gerade noch verträglich sind, und schauen, dass die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, und danach deeskalieren. Ob Sie das mit der einen oder anderen Substanz machen, wird keinen großen Unterschied machen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Bickel. – Herr Dr. Esser.

**Herr Dr. Esser (DAIG):** Man versucht natürlich, die Belastung für den Patienten so gering wie möglich zu halten. Eine Tabletten Therapie im Vergleich zur Infusionstherapie ist zunächst einmal die einfachere Option. Ich möchte unterstreichen, was Herr Bickel gesagt hat: Es wird einzelne Patienten geben, wo wir aus dem Optimized Background nicht mehr genug Effizienz

herausquetschen können, sodass man über die Jahre sogar einzelne Patienten sehen wird, die beides kombiniert erhalten werden, wo wir sozusagen versuchen, unterschiedliche Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen für diese schwerst vorbehandelten Patienten direkt einzusetzen. Das wird individuell entschieden, und – deswegen möchte ich Ihre Frage unterstreichen – in erster Linie spielt die Effektivität eine Rolle. Aber die ist nicht pauschal zu beurteilen, sondern individuell mit jedem einzelnen Patientenschicksal.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Esser. – Frau Hager, ist damit Ihre Frage beantwortet?

(Frau Hager: Vielen Dank, ja!)

Weitere Fragen? – Herr Bartmann von der KBV, bitte.

**Herr Dr. Bartmann:** War die Phase von acht Tagen bei der Untersuchung, die bei der BRIGHT- Studie gemacht wurde, ausreichend, um entsprechende Effekte nachzuweisen? Denn das war sehr kurz.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das vom pU? – Bitte schön, Herr Inghaag.

**Herr Dr. Inghaag (ViiV):** Die Acht-Tage-Phase, die wir zu Beginn in der randomisierten Phase sehen, ist ein gängiges Design, um die antivirale Wirksamkeit eines Wirkstoffes zu zeigen. Wir sehen nach diesen acht Tagen, dass Fostemsavir plus Failing Regimen bei einem Großteil der Patienten eine Viruslastsenkung von mehr als 0,5 log-Stufen zeigt. Dies ist ein klinisch relevanter Wert.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Beide Kliniker haben sich gemeldet. Herr Bickel, bitte schön.

**Herr Dr. Bickel (dagnä):** Herr Esser hat es vorhin sehr gut formuliert. Es ist der große Kritikpunkt. Wenn Sie die Monotherapiephase nicht machen, wird es immer die Zweifler geben, die sagen: Hat es überhaupt eine Wirksamkeit? Das heißt, Sie müssen die geben. Sie sollten die aber so kurz wie möglich halten, da die Resistenzentwicklung natürlich ein Problem ist. Wir wissen aus früheren Studien, dass Monotherapiephasen von zum Teil nur 14 Tagen ausgereicht haben, um Resistenzen zu erzeugen. Das ist ein großes Problem. Das ist ein echtes Dilemma. Das ist für viele Behandler ein Grund, nicht an solchen Studien teilzunehmen oder Patienten in eine solche Studie nicht einzuschließen. Letztlich ist man darauf angewiesen. Acht Tage finde ich völlig ausreichend. Eine halbe log-Stufe ist natürlich nicht die Welt, aber es zeigt ganz klar: Es funktioniert, es ist Proof of Principle, und deswegen für mich ausreichend.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Dr. Esser.

**Herr Dr. Esser (DAIG):** Dem schließe ich mich an. Ich möchte nur noch eine Sache anmerken. Auch der Abfall der Viruslast ist ein wichtiger Parameter. In den Studien werden häufig initial sehr hohe Viruslasten verlangt, um den Abfall zeigen zu können. In der Realität würden wir in der Behandlung von schwerst Vorbehandelten mit vielen Resistenzen viel früher reagieren. Wir würden nicht erst hohe Viruslasten abwarten, um dann aktiv zu werden. Das sind ethische Konflikte: Was brauche ich, um mathematisch sauber einen Unterschied zeigen zu können, und was ist ethisch noch verantwortbar in einer so schwer vorbehandelten Gruppe?

Deswegen: Ich schließe mich Herrn Bickel an. Die acht Tage sind allerdings nicht das, was man sich für eine saubere mathematische Berechnung eines Unterschiedes wünschen würde. Aber ich denke, das ist das, was ethisch noch vertretbar ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Esser. – Herr Bartmann, ist damit Ihre Frage beantwortet?

(Herr Dr. Bartmann: Ja, vielen Dank!)

Gibt es weitere Fragen? – Keine mehr? – Wenn das nicht der Fall ist, können wir die Fragerunde beenden. Es ist üblich, dass der pU die Gelegenheit bekommt, die Diskussion

zusammenzufassen. Wer macht das von Ihnen? Wahrscheinlich Herr Dr. Ingenhaag. Ich gebe Ihnen das Wort, bitte schön.

**Herr Dr. Ingenhaag (ViiV):** Vielen Dank, Herr Zahn. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Zahn! Ich würde gerne die wichtigsten Punkte zusammenfassen. Es handelt sich bei der betrachteten Population um eine kleine, stark vorbehandelte Population mit einer hohen Krankheitslast, die keine ausreichende Option mehr zur Verfügung hat, um erfolgreich therapiert zu werden. Es besteht daher ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Wirkstoffklassen ohne mögliche Kreuzresistenzen. Fostemsavir deckt diesen Bedarf als neuartiger Wirkstoff aus der Klasse der Attachment-Inhibitoren und stellt für diese Patientinnen und Patienten eine wichtige, teilweise lebensrettende Therapieoption dar. Die zugrunde liegende BRIGHTE-Studie bildet diese Zielpopulation ab und stellt in dieser Population die bestmögliche und bestverfügbare Evidenz dar. Die Daten aus der BRIGHTE-Studie zeigen therapeutisch bedeutsame patientenrelevante Vorteile von Fostemsavir bei Wirksamkeit und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil. Diese Ergebnisse werden durch die ergänzend dargestellten indirekten Vergleiche gestützt.

In der Gesamtschau sehen wir daher einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Fostemsavir zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion, denen anderweitig kein supprimierendes Behandlungsregime zur Verfügung steht. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Ingenhaag, für diese Stellungnahme. Sie können sicher sein, dass alles, was hier gesagt worden ist, in die weiteren Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel einfließt. Ich möchte mich bei Ihnen ganz herzlich bedanken, insbesondere bei den beiden Klinikern, dass sie uns zur Verfügung gestanden haben.

Ich beende diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen für die ganze Woche noch eine gute Zeit. Auf Wiedersehen und vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:53 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2019-B-281 Fostemsavir**

Stand: Januar 2020

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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

*siehe Übersicht II* Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

nicht angezeigt

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

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

Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fostemsavir Rukobia®	Geplantes Anwendungsgebiet (laut Beratungsanforderung)  „Rukobia wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion angewendet, für die es aus Resistenz-, Unverträglichkeits- oder Sicherheitserwägungen sonst nicht möglich ist, ein supprimierendes antiretrovirales Behandlungsregime aufzubauen.“
<b>Proteasehemmer (PI)</b>	
Saquinavir <b>(SQV)</b> J05AE01 Invirase®	Saquinavir ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Saquinavir ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2). (Stand März 2018)
Indinavir <b>(IDV)</b> J05AE02 Crixivan®	Indinavir ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angezeigt. (Stand Januar 2016)
Ritonavir <b>(RTV)</b> J05AE03 Norvir®	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt. (Stand Mai 2018)



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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Fosamprenavir <b>(FPV)</b> 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. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Fosamprenavir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1) (Stand Januar 2018)</p>
<p>Atazanavir <b>(ATV)</b> J05AE08 Reyataz®</p>	<p>Atazanavir Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert (siehe Abschnitt 4.2). Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor. Die Entscheidung für Atazanavir sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand Februar 2018)</p>

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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Tipranavir <b>(TPV)</b> 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 (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>(Stand November 2017)</p>
<p>Darunavir <b>(DRV)</b> 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"> <li>• antiretroviral nicht vorbehandelt (ARTnaïv) sind (siehe Abschnitt 4.2).</li> <li>• ART-vorbehandelt sind und keine Darunavir- Resistenz-assoziierte Mutationen (DRV-RAMs) und &lt; 100.000 HIV-1-RNAKopien/ ml im Plasma und eine CD4+- Zellzahl von <math>\geq 100 \times 10^6</math> Zellen/l besitzen.</li> </ul> <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>(Stand Juli 2018)</p>

#### Nukleosidale und nukleotidale Inhibitoren der Reversen Transkriptase (NRTI)

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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Zidovudin <b>(AZT)</b> J05AF01 Retrovir®	Zidovudin zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Zidovudin ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV Infektion bei Neugeborenen. (Stand Juni 2017)
Didanosin <b>(ddl)</b> J05AF02 Videx®	Didanosin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, nur wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. (Stand April 2016)
Stavudin <b>(d4T)</b> J05AF04 Zerit®	Stavudin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Stavudin sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.2). (Stand Oktober 2016)
Lamivudin <b>(3TC)</b> J05AF05 generisch	Lamivudin ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. (Stand April 2018)

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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Abacavir <b>(ABC)</b> J05AF06 generisch</p>	<p>Abacavir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Der Wirksamkeitsnachweis von Abacavir basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien mit zweimal täglicher Verabreichung, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist. (Stand Juli 2016)</p>
<p>Tenofoviridisoproxil <b>(TDF)</b> 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 (&gt;100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (&lt;10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten &lt;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 &lt;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. (Stand September 2018)</p>

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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

#### Nicht-nukleosidale Inhibitoren der reversen Transkriptase (NNRTI)

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

Efavirenz <b>(EFV)</b> J05AG03 generisch	<p>Efavirenz ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz- Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von <math>&lt;50</math> Zellen/ <math>\text{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>(Stand September 2016)</p>
---	---

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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Etravirin <b>(ETV)</b> 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). (Stand Juli 2017)</p>
<p>Rilpivirin <b>(RPV)</b> 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 <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml. Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden. (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand August 2017)</p>
<p>Doravirin J05AG06 Pifeltro®</p>	<p>Doravirin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI (nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand November 2018)</p>

#### Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV Infektionen, Kombinationen

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

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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

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

(Stand Januar 2018)



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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

<sup>1</sup> Derzeit nicht in Deutschland verfügbar.

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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

#### Andere antivirale Mittel

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

### Fostemsavir

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Enfuvirtid <b>(ENV)</b> 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 (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsregime für Patienten, die gegenüber einem antiretroviralen Regime ein Therapieversagen zeigten, sollen die Behandlungsgeschichte des individuellen Patienten und die Mutationsmuster in Verbindung mit den verschiedenen Arzneimitteln besonders beachtet werden. Sofern verfügbar, können Resistenzuntersuchungen angemessen sein (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). (Stand Oktober 2018)</p>
<p>Raltegravir <b>(RAL)</b> 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. (Stand November 2018)</p>
<p>Maraviroc <b>(MVC)</b> J05AX09 Celsentri®</p>	<p>Maraviroc ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (Stand April 2018)</p>
<p>Dolutegravir <b>(DTG)</b> 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. (Stand September 2018)</p>
<p><b>Andere therapeutische Mittel</b></p>	
<p>Cobicistat <b>(COBI)</b> 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. (Stand Juli 2018)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand Januar 2020)

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2019-B-281 Fostemsavir**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 9. Januar 2020



## **Inhaltsverzeichnis**

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

## Abkürzungsverzeichnis

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

## 1 Indikation

zur Behandlung von Erwachsenen mit multiresistenter HIV-1-Infektion, für die es aus Resistenz-, Unverträglichkeits- oder Sicherheitserwägungen sonst nicht möglich ist, ein supprimierendes antiretrovirales Behandlungsregime aufzubauen.

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

## 2 Systematische Recherche

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

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

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2019 [13].**

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

#### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018)**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

oder

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

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

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

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2019 [14].**

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

**Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. November 2018)**

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

**Vergleichstherapie**

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

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

oder

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

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

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

**Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2018 [27].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten

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

oder

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

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

- a) und b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2018 [19].**

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

### **Anwendungsgebiet**

[laut Zulassung vom 16.05.2018]

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2018 [23].**

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

**Anwendungsgebiet**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

---

**G-BA, 2017 [16].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

- b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

---

### **G-BA, 2016 [12].**

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

### **Anwendungsgebiet**

[laut Zulassung vom 21. April 2016]



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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene

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

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

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

c) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Erwachsene

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

d) antiretroviral vorbehandelte (therapieerfahrene) Jugendliche ab 12 Jahren

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2016 [21].**

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

### **Anwendungsgebiet**

[laut Zulassung vom 19. November 2015]:

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

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

---

#### **G-BA, 2016 [22].**

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

#### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. November 2015)**

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

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

## Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### G-BA, 2015 [26].

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

#### Anwendungsgebiet

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

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

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2014 [24].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Ritonavir

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ritonavir**

Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

---

### **G-BA, 2014 [20].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

a) nicht antiretroviral vorbehandelte (therapienaive) Erwachsene:

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

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

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

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

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

Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

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

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

- e) antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahren:

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

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2014 [25].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Antiretroviral (ART) vorbehandelte Patienten:

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

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer individuellen antiretroviralen Therapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

---

### **G-BA, 2013 [15].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

a) Therapienaive Patienten:

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

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

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

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2012 [18].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Beleg für einen geringen Zusatznutzen

---

### **G-BA, 2012 [17].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

Beleg für einen geringen Zusatznutzen

## 3.2 Cochrane Reviews

---

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

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

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

##### Intervention:

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

##### Komparator:

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

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

- 1996 bis August 2016



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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 RCTs, which included 3278 participants

Charakteristika der Population:

- Nur Erwachsene

Qualität der Studien:

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

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

### Studienergebnisse:

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

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

## **3.3 Systematische Reviews**

---

### **Feng Q et al., 2019 [11].**

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

## **Fragestellung**

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

## **Methodik**

### Population:

- treatment naive people with HIV

### Intervention:

- Quadruple combination antiretroviral therapies

### Komparator:

- triple combination antiretroviral therapies

### Endpunkte:

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

### Recherche/Suchzeitraum:

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

### Qualitätsbewertung der Studien:

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

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Twelve trials (including 4251 people with HIV)
- One study<sup>12</sup> included one triple cART arm and two quadruple cART arms, one study<sup>33</sup> included two triple cART arms and one quadruple cART arm, one study<sup>40</sup> included three triple cART arms and one quadruple cART arm, while the other nine studies included two arms (that is, one triple cART arm and one quadruple cART arm).

### Charakteristika der Population:

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

### Qualität der Studien:

- Five studies<sup>12 33-35 39</sup> were at low risk of bias, one study<sup>40</sup> that reported data on undetectable HIV-1 RNA and virological failure was at high risk of bias due to incomplete outcome data,

and six studies<sup>19 20 36-38 41</sup> were at unclear risk owing to insufficient reporting of randomisation and allocation concealment

#### Studienergebnisse:

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

#### **Fazit der Autoren**

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

---

#### **Snedecor SJ et al., 2019 [36].**

(assessed as up to date 2013)

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- treatment-naïve patients with HIV-1

##### Intervention und Komparator:

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

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

### Qualitätsbewertung der Studien:

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

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 36 studies involving 19.874 patients

#### Charakteristika der Population:

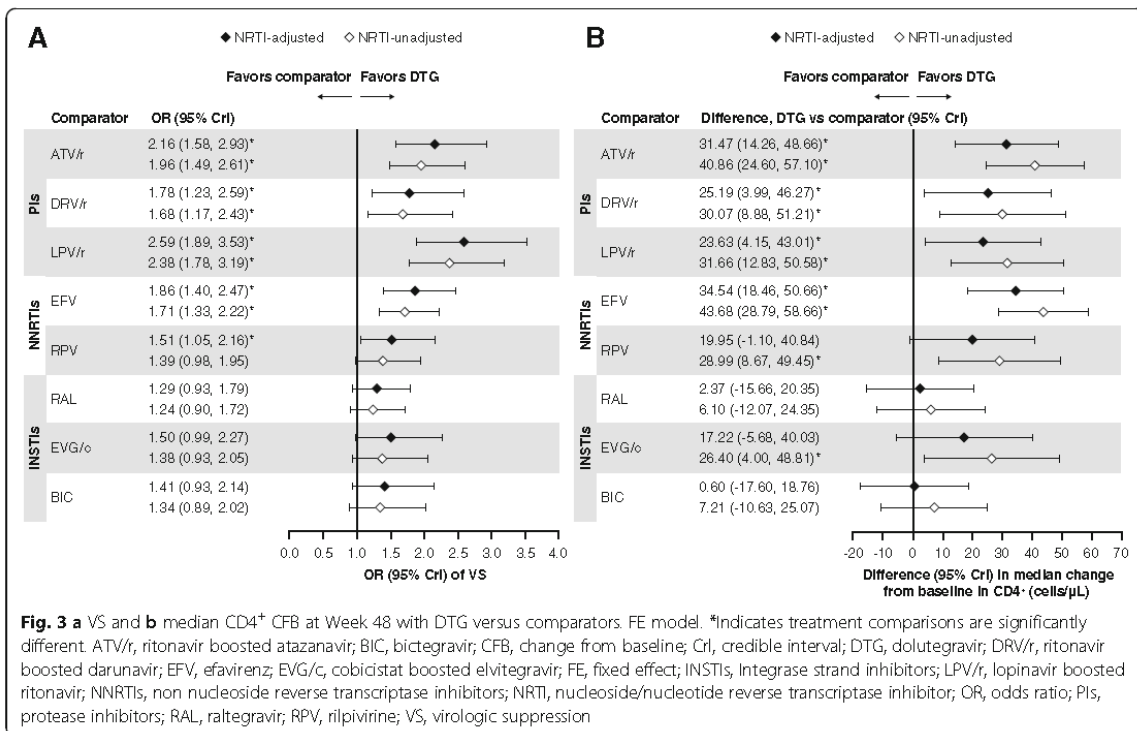
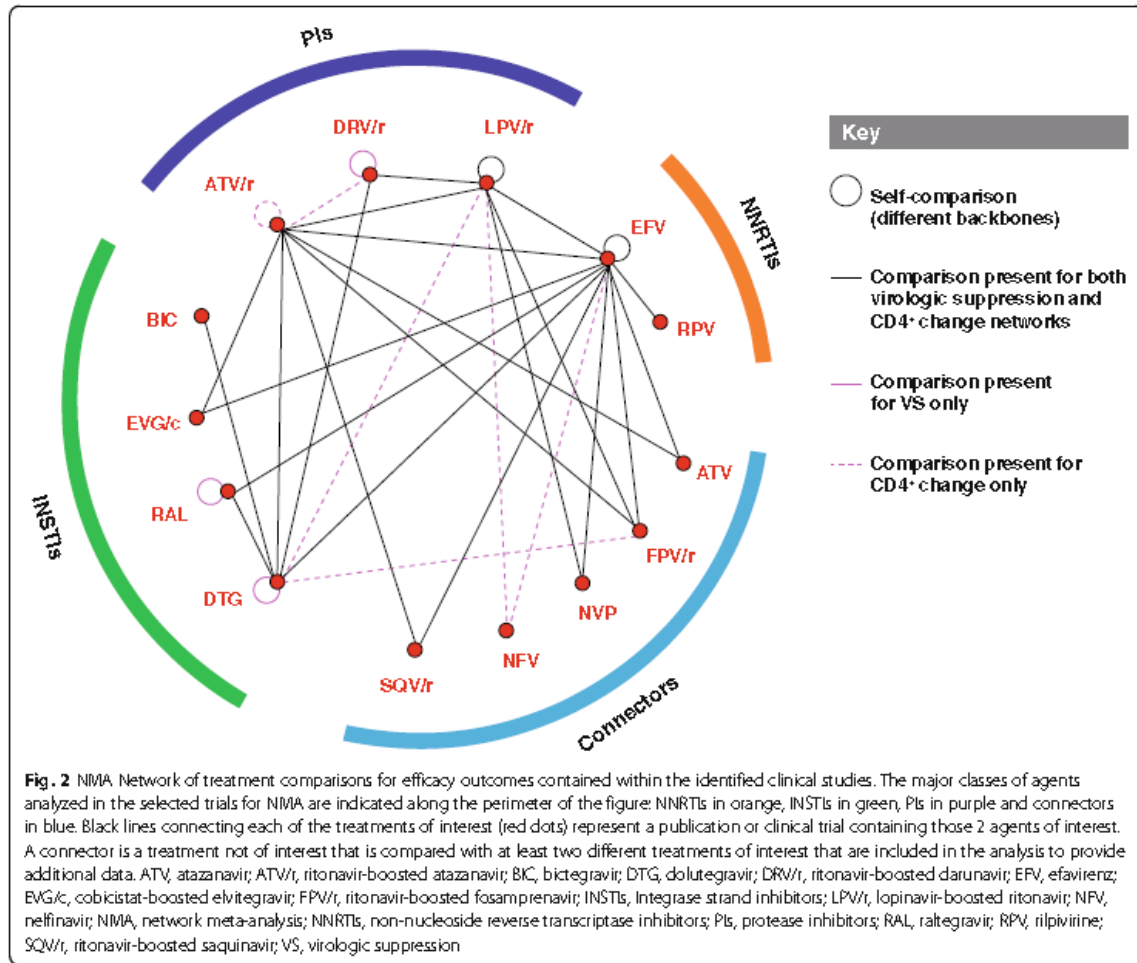
- All studies included in the NMA were similar with respect to patient characteristics and inclusion/exclusion criteria

#### Qualität der Studien:

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

#### Studienergebnisse:

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



## Fazit der Autoren

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

---

## Tao X et al., 2019 [38].

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

### Fragestellung

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

### Methodik

#### Population:

- virologically suppressed HIV-infected patients

#### Intervention:

- Tenofovir alafenamide (TAF)

#### Komparator:

- Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

#### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

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

### Ergebnisse

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- eight independent RCTs, and altogether 7613 patients were recruited

#### Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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



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

### **Fazit der Autoren**

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

---

**Antinori A et al., 2018 [4].**

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

**Fragestellung**

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

**Methodik**Population:

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

Intervention/ Komparator:

- DRV (in at least one study arm)

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- in September 2016 using the Medline and EMBASE databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- virological response rate

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

### **Fazit der Autoren**

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

### *Kommentare zum Review*

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

### **Huang Y et al., 2018 [29].**

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

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

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

### Intervention/Komparator:

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

### Endpunkte:

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

### Recherche/Suchzeitraum:

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

### Qualitätsbewertung der Studien:

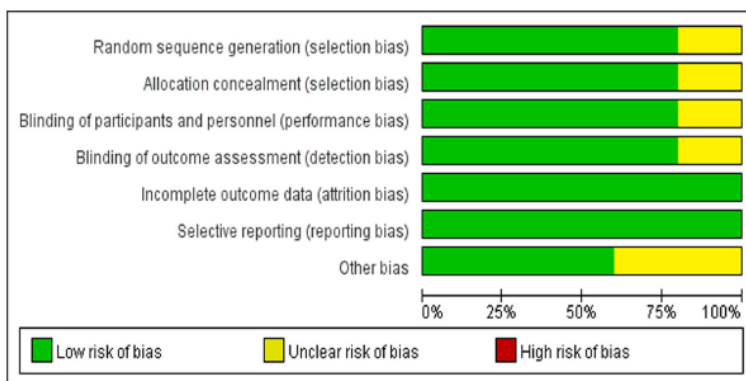
- Cochrane risk of bias tool / GRADE

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine studies comprising 3,923 patients

### Qualität der Studien:



### Studienergebnisse:

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

### **Fazit der Autoren**

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

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

#### *Kommentare zum Review*

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

---

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

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

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

##### Intervention / Komparator:

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

##### Endpunkte:

- mortality
- clinical progression to AIDS
- virological response to antiretroviral therapy defined as the proportion of patients achieving a viral load below 50 copies/mL at 48 and 96 weeks after initiating antiretroviral therapy
- virological failure (HIV viral load >50 copies/mL 6 months after initiating therapy in people who continue with antiretroviral therapy);
- adherence to treatment
- immunological failure (CD4 count falling from baseline or persistently less than 100 cells/ $\mu$ L)
- hypersensitivity reaction to ABC (multiple organ syndrome occurring within the first 6 weeks after initiating ABC treatment)
- proportion of new cases of Acute Myocardial Infarction (AMI) or Acute Cerebrovascular Disease (CVD) after initiating antiretroviral therapy

- bone marrow suppression defined as the proportion of new cases of anemia and/or neutropenia after initiating antiretroviral therapy, lactic acidosis; lipodystrophy; renal abnormalities (tubulopathies, nephrolithiasis, interstitial nephritis); osteopenia, osteoporosis

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

**Ergebnisse**

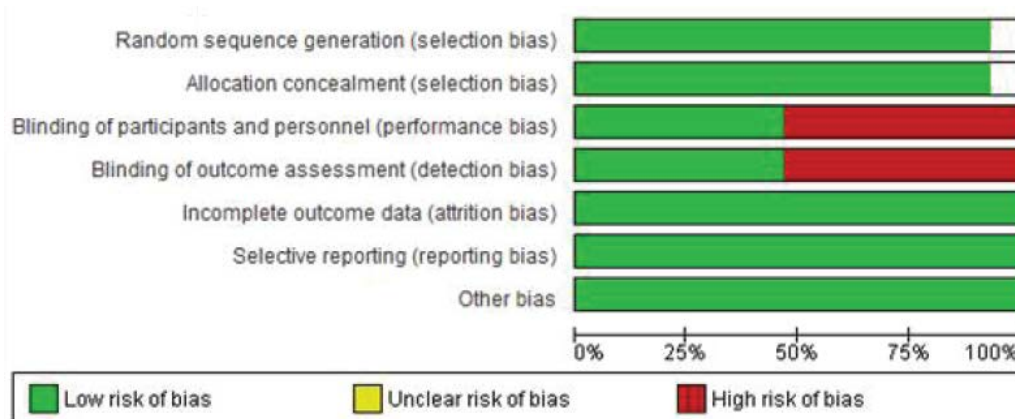
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 clinical trials

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- Direct comparisons:
  - Mortality: No differences were found in mortality in any of the comparisons.
  - Clinical progression to AIDS: Only one study with no differences between ABC/3TC and ZDV/3TC

- Proportion of patients with viral load of <50 copies/mL at 48 weeks: ZDV/3TC vs. TDF/FTC: Only one study with ZDV/3TC inferior to TDF/FTC with RR (95% CI): 0.88 (0.79 - 0.98). No differences were found in the other comparisons.
- Proportion of patients with viral load of <50 copies/mL at 96 weeks: ABC/3TC vs. TDF/FTC: ABC/3TC inferior to TDF/FTC: RR (95% CI): 0.95 (0.92 - 0.98), I<sup>2</sup>=1%. ABC/3TC vs. ZDV/3TC: no data. ZDV/3TC vs. TDF/FTC: No differences were found.
- Virological failure: No differences were found in any of the comparisons
- Indirect comparisons:
  - Network meta-analysis could only be carried out with TDF/FTC vs. ZDV/3TC, and the proportion of patients with virological response, with no differences at 48 weeks nor at 96 weeks.
- Subgroup analysis were performed by third drug and by level of viral load prior to treatment, and found no differences in virological control.

### **Fazit der Autoren**

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

### **Balayan T et al., 2017 [5].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

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

##### Intervention:

- DRV/r plus two NRTIs

##### Komparator:

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

##### Endpunkte:

- Viral Suppression, Mortality, Severe Adverse Events

Recherche/Suchzeitraum:

- to 6/2016
- Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE, Literatura Latino Americana em Ciencias da Saude (LILACS), PubMed, and Web of Science

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool / GRADE

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs (2,986 participants)

Qualität der Studien:

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

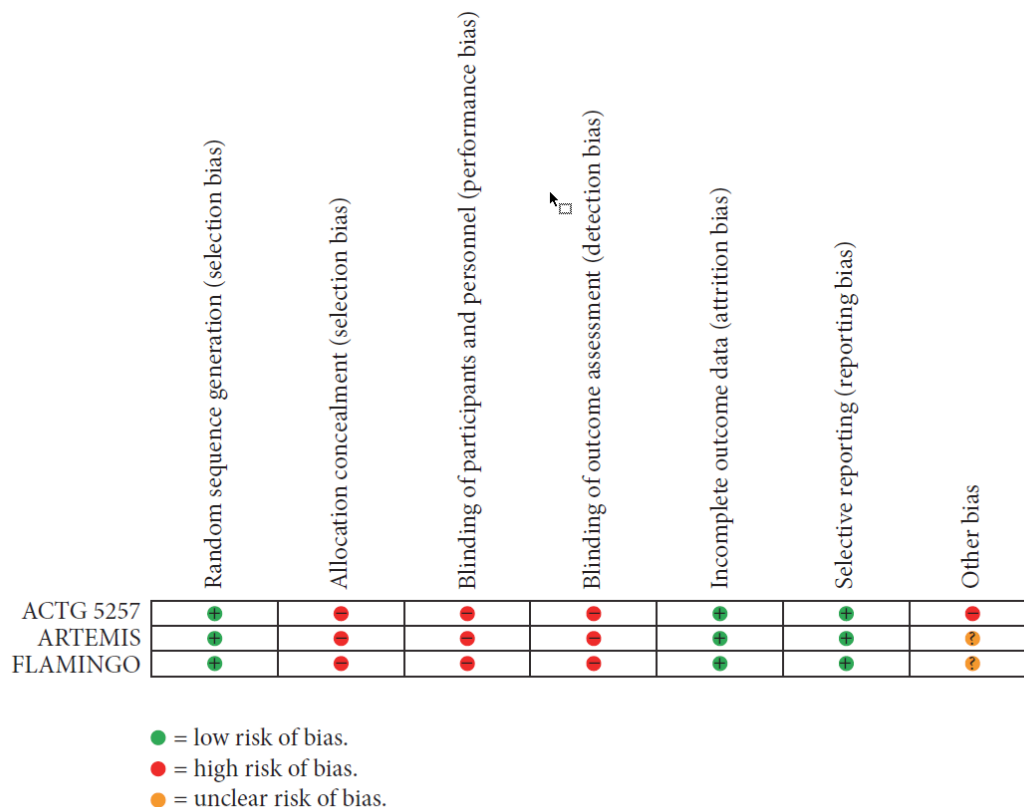


FIGURE 4: Risk of bias. Review authors' judgments about each risk of bias item for included studies.

Studienergebnisse:

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



- At 96 weeks, DRV/r underperformed raltegravir (RR 0.94, 95% CI 0.88–0.99) but was similar to ritonavir-boosted atazanavir.
- Mortality: no significant differences in mortality in any trial between patient arms randomized to DRV/r and those randomized to other regimens.
- Severe Adverse Events:

DRV/r versus LPV/r (ARTEMIS)	Events, DRV/r	Total, DRV/r	Events, LPV/r	Total, LPV/r	RR (95% CI)
≥1 SAE (192 weeks)	55	343	72	346	0.77 (0.56–1.06)
≥1 SAE (96 weeks)	34	343	55	346	0.62 (0.42–0.93)
≥1 SAE (48 weeks)	25	343	41	346	0.62 (0.38–0.99)
DRV/r versus DTG (FLAMINGO)	Events, DRV/r	Total, DRV/r	Events, DTG	Total, DTG	RR (95% CI)
≥1 SAE (96 weeks)	36	245	21	243	1.70 (1.02–2.83)
≥1 SAE (48 weeks)	13	245	26	243	0.50 (0.26–0.94)

### Fazit der Autoren

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

---

### Ewald H et al., 2017 [10].

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

#### Fragestellung

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

#### Methodik

##### Population:

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

##### Intervention / Komparator:

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

##### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

- bis 1/2015
- MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), LILACS, Science Citation Index, and the WHO Global Health Library

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

#### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 RCTs, n=2.210

#### Charakteristika der Population:

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

#### Qualität der Studien:

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

#### Studienergebnisse:

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

#### **Fazit der Autoren**

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

---

#### **Kanters S et al., 2017 [30].**

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

## **Fragestellung**

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

→ systematic review and network meta-analysis

## **Methodik**

### Population:

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

### Intervention/Komparator:

- Second-line ART regimens (siehe Ergebnisteil)

### Endpunkte:

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

### Recherche/Suchzeitraum:

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

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool / GRADE

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

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

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

### **Fazit der Autoren**

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

### *Kommentare zum Review*

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

---

### **Menshaw A et al., 2017 [33].**

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

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

- HIV-1–infected patients

#### Intervention:

- atazanavir boosted with ritonavir

#### Komparator:

- lopinavir or darunavir boosted with ritonavir

#### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

#### Charakteristika der Population:

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

## Qualität der Studien:

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

## Studienergebnisse:

- Virological failure (3 RCTs): no sign. difference between ATZ/r and LPV/r. No significant heterogeneity was found.
- Proportion of patients achieving HIV RNA<50 copies/ml (4 RCTs)
  - At week 4, 12, 24, 36, 48, and 72: no sign. difference between ATZ/r and LPV/r
  - At >= 96 weeks: the summary risk ratio favored the ATZ/r-treated group (RR 1.09, 95% CI [1.01, 1.17], p =0.02)
- CD4 cell count (cells/l) (4 RCTs, 1347 participants): no sign. difference between ATZ/r and LPV/r
- Safety outcomes:
  - The ATZ/r group had a lower incidence of grade 2-4 treatment-related diarrhea, compared to LPV/r at both 48 weeks (RR 0.23, 95% CI [0.13, 0.39], p <0.00001) and 96 weeks (RR 0.21, 95% CI [0.12, 0.36], p <0.0001); Similarly, the ATZ/r group was inferior to LPV/r in terms of nausea at 48 weeks (RR 0.54, 95% CI [0.34, 0.87], p = 0. 01), but a marginally significant lower rate of nausea was observed at 96 weeks post treatment (RR 0.59, 95% CI [0.35, 1.01], p =0.05).
  - The rate of jaundice was significantly higher in ATZ/r treated patients, compared to those who received the LPV/r regimen. This effect was consistent across the studied endpoints: 48 weeks (RR 23.79, 95% CI [3.23, 175.16], p = 0.002) and 96 weeks (RR 25.77, 955 CI [3.51, 189.20], p =0.001).
  - No significant difference was found between ATZ/r and LPV/r groups regarding the other safety outcomes.

## Fazit der Autoren

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

## Kommentare zum Review

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

---

## Achhra AC et al., 2016 [1].

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

### Fragestellung

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

### Methodik

#### Population:

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

#### Intervention:

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

#### Komparator:

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

#### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

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

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 RCT

### Charakteristika der Population:

- All but one trial used a protease inhibitor as one of the dual drugs.
- Three first-line trials and two switch trials used maraviroc as one of the dual drugs.
- About 4052 (83%) of 4857 participants in the first-line and switch studies analysed were men, mean age was about 39.8 years (SD 3.6), mean CD4 cell count was 400 cells per  $\mu\text{L}$  (SD 145.6; 311 cells per  $\mu\text{L}$  [SD 65.7] in first-line studies and 591 cells per  $\mu\text{L}$  [SD 59.4] in switch studies). Mean viral load at baseline was about 4.6 log<sub>10</sub> copies per mL (SD 0.20) in the first-line studies.

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

#### Primärer Endpunkt: failure to achieve virological suppression at week 48

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

#### Sekundäre Endpunkte

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

#### **Fazit der Autoren**

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



**Borges AH et al., 2016 [6].**

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

**Fragestellung**

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

**Methodik**

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 29 RCTs (9.047 participants)

**Charakteristika der Population:**

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

**Qualität der Studien:**

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)-objective outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias)-subjective outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
ACTG A5142	●	●	●	●	●	●	●
ACTG A5202	●	●	●	●	●	●	●
ADVIANZ	●	●	●	●	●	●	●
ADVIANZ-3	●	●	●	●	●	●	●
ALTAIR	●	●	●	●	●	●	●
ARTEN	●	●	●	●	●	●	●
Cameroon	●	●	●	●	●	●	●
CLASS	●	●	●	●	●	●	●
FIRST	●	●	●	●	●	●	●
HIPPOCAMPE	●	●	●	●	●	●	●
Henda	●	●	●	●	●	●	●
INCA	●	●	●	●	●	●	●
KISS	●	●	●	●	●	●	●
LAKE	●	●	●	●	●	●	●
Lapadilla	●	●	●	●	●	●	●
LIPOTAR	●	●	●	●	●	●	●
Lubumbashi	●	●	●	●	●	●	●
Marin	●	●	●	●	●	●	●
NEWART	●	●	●	●	●	●	●
NORTH-HAIL	●	●	●	●	●	●	●
OCTANE 1	●	●	●	●	●	●	●
OCTANE 2	●	●	●	●	●	●	●
PHIDISA II	●	●	●	●	●	●	●
PROMOTE	●	●	●	●	●	●	●
RIFART	●	●	●	●	●	●	●
Sierra Leone	●	●	●	●	●	●	●
SISTER	●	●	●	●	●	●	●
SUPPORT	●	●	●	●	●	●	●
TRIZFALL	●	●	●	●	●	●	●

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

**Studienergebnisse:**

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

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

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

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

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

## Fazit der Autoren

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

## Kommentar zum Review

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

---

## Kanters S et al., 2016 [31].

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

### Fragestellung

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

### Methodik

#### Population:

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

#### Intervention /Komparator:

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

#### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

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

#### Netzwerkmetanalyse

- using Bayesian hierarchical models

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

#### Charakteristika der Population:

- None of the studies were restricted to adolescents only.

#### Qualität der Studien:

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

#### Studienergebnisse (Netzwerkmetaanalyse):

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

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

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

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

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

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

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

#### Robustheit der Ergebnisse der Netzwerkmetaanalyse

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

#### **Fazit der Autoren**

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

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

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

---

#### **Rutherford et al., 2016 [34].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- HIV-1-infected, ARTnaïve adult patients

##### Intervention:

- DTG plus two NRTIs

Komparator:

- EFV plus two NRTIs

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs (934 participants)

Qualität der Studien:

- risk of bias across both trials was moderate

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

### Studienergebnisse:

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

### **Fazit der Autoren**

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

---

### **Wang H et al., 2016 [39].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- HIV-1-infected adults (aged  $\geq 18$  years)

##### Intervention / Komparator:

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

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 3/2016



### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

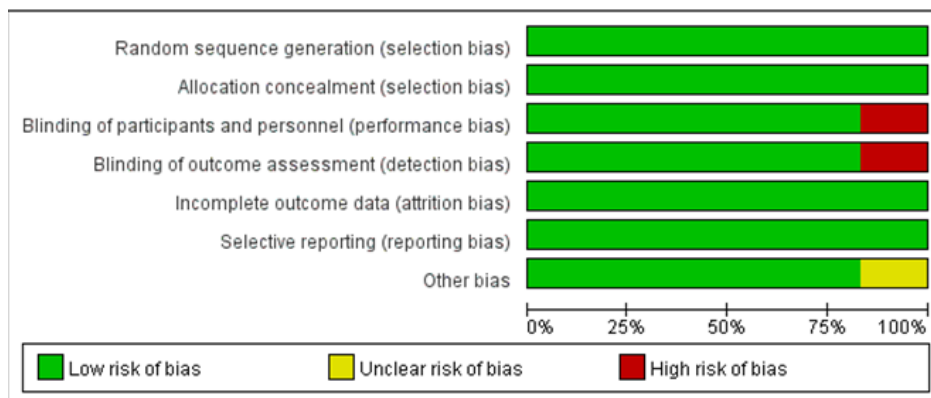
- 6 RCTs (n=5888)

#### Charakteristika der Population:

- 4 RCTs mit therapienaiven, 2 mit vortherapierten Patienten;

#### Qualität der Studien:

- alle RCTs mit low-risk of bias



### Studienergebnisse:

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

### **Fazit der Autoren**

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

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

---

**Hemkens LG et al., 2015 [28].**

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

**Fragestellung**

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

**Methodik**Population:

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

Intervention:

- TDF based treatment

Komparator:

- any other ART without TDF

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- 22 trials (8297 patients)

Charakteristika der Population:

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

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse: TDF-based regimens versus other regimens

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

### **Fazit der Autoren**

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

### *Kommentare zum Review*

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

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

### 3.4 Leitlinien

---

**Saag MS et al., 2018 [35].**

*International Antiviral Society-USA Panel*

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and EMBASE literature searches up to April 2018

##### LoE / GoR

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

<sup>a</sup> Adapted in part from Canadian Task Force on Periodic Health Examination.<sup>2</sup>

### Sonstige methodische Hinweise

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

### **Recommended Initial Regimens**

#### Box 2. Selected Recommendations for Initial ART Regimens<sup>a</sup>

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

- Bictegravir/TAF/emtricitabine (evidence rating A1a)<sup>b</sup>
- Dolutegravir/abacavir/lamivudine (evidence rating A1a)<sup>c,d</sup>
- Dolutegravir plus TAF/emtricitabine (evidence rating A1a)<sup>c,e</sup>

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup> Components separated with a slash (/) indicate that they are available as coformulations.

<sup>b</sup> There are fewer long-term safety and efficacy data with bictegravir than with dolutegravir.

<sup>c</sup> There are important considerations related to interim reports of potential teratogenicity of dolutegravir when initiated before conception. See text for details.

<sup>d</sup> Testing for HLA-B\*5701 allele should be performed before abacavir use (evidence rating A1a); patients who test positive should not be given abacavir (evidence rating A1a). Because it typically takes several days or longer to obtain results for HLA-B\*5701 testing, tenofovir-containing regimens should be used when starting ART on the same day as HIV diagnosis or until HLA-B\*5701 testing results are available. In patients with or at high risk for cardiovascular disease, a tenofovir-containing regimen, rather than an abacavir-containing regimen, should be used if possible.

<sup>e</sup> In settings in which TAF/emtricitabine is not available or if there is a substantial cost difference, TDF (with emtricitabine or lamivudine) is effective and generally well tolerated, particularly if the patient does not have, or is not at high risk for, kidney or bone disease.

## When and How to Switch

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

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

#### Switching When Virologically Suppressed

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

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

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

#### Switching for Virologic Failure

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

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

---

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

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

### Fragestellung

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

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### LoE / GoR

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

<b>Strength of recommendation</b>	
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')
<b>Quality of Evidence</b>	
Grade A	Grade A evidence means high-quality evidence that comes from consistent results



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

#### Sonstige methodische Hinweise

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

### **5.0 What to start**

#### 5.1 Summary of recommendations

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

**Table 5.1.** Summary recommendations for choice of ART

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

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

<sup>a</sup> Abacavir is contraindicated if an individual is HLA-B\*57:01 positive

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> 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

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

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

### 5.3 Which nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone

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

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

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

### 5.4 Which third agent

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

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

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

### 5.5 Novel antiretroviral therapy strategies

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

## **6.0 Supporting individuals on therapy**

### **6.3.2 Switching antiretrovirals in combination antiretroviral therapy**

#### 6.3.2.1 Recommendations

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

#### 6.3.3 Protease inhibitor monotherapy

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

#### 6.3.4 Treatment with one boosted protease inhibitor and one NRTI

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

## **7.0 Managing virological failure**

### 7.3 Individuals with no or limited drug resistance

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

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

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

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

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

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

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

---

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

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

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### LoE / GoR

- Bewertung der Evidenz sowie Stärke der Empfehlung nach GRADE

#### Sonstige methodische Hinweise

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

#### **Existing recommendation (not changed in 2016)**

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

### Existing recommendation (reviewed and updated in 2016)

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

**NEW**

### New recommendation (2016)

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

## What to start: First-line ART

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

First-line ART	Preferred first-line regimens	Alternative first-line regimens <sup>a,b</sup>
Adults	TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + DTG <sup>c</sup> TDF + 3TC (or FTC) + EFV <sub>400</sub> <sup>c,e</sup> 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 <sup>c,d</sup> TDF (or ABC) + 3TC (or FTC) + EFV <sub>400</sub> <sup>c,d,e</sup> 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

<sup>a</sup> For adults and adolescents, d4T should be discontinued as an option in first-line treatment.

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


<sup>c</sup> Safety and efficacy data on the use of DTG and EFV<sub>400</sub> in pregnant women, people with HIV/TB coinfection and adolescents younger than 12 years of age are not yet available.

<sup>d</sup> Conditional recommendation, moderate-quality evidence.

<sup>e</sup> EFV at lower dose (400 mg/day).

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

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

- First-line ART for adults<sup>a</sup> 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).

<sup>a</sup> Adults include pregnant and breastfeeding women, for whom additional guidance is found in Box 4.3.

3TC lamivudine, AZT zidovudine, d4T stavudine, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, FTC emtricitabine, NVP nevirapine, TDF tenofovir

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

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

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

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

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

<sup>b</sup> 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.

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

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

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

Second-line ART for adults and adolescents (older than 10 years of age)

**Table 4.16. Summary of preferred second-line ART regimens for adults and adolescents**

Target population	Preferred second-line regimen <sup>a</sup>	
Adults and adolescents	If d4T or AZT was used in first-line ART	TDF + 3TC (or FTC) + ATV/r or LPV/r <sup>b,c</sup>
	If TDF was used in first-line ART	AZT + 3TC + ATV/r or LPV/r <sup>b,c</sup>
Pregnant or breastfeeding women	Same regimens as recommended for adults and adolescents	
HIV and TB coinfection	If rifabutin is available	Standard PI-containing regimens as recommended for adults and adolescents
	If rifabutin is not available	Same NRTI backbones as recommended for adults and adolescents plus double-dose LPV/r (that is, LPV/r 800 mg/200 mg twice daily) <sup>d</sup>
HIV and HBV coinfection	AZT + TDF + 3TC (or FTC) + (ATV/r or LPV/r) <sup>b</sup>	



<sup>a</sup> ABC and didanosine (ddI) can be used as NRTI back-up options but add complexity and cost without clinical advantages.

<sup>b</sup> DRV/r can be used as an alternative PI option.

<sup>c</sup> RAL + LPV/r can be used as an alternative second-line regimen (conditional recommendation, low-quality evidence).

<sup>d</sup> Standard LPV/r and RTV-boosted saquinavir (SQV/r) doses with an adjusted dose of RTV (that is, LPV 400 mg/ RTV 400 mg or SQV 400 mg /RTV 400 mg twice daily) can be used as alternative options.

3TC lamivudine, ATV atazanavir, AZT zidovudine, d4T stavudine, FTC emtricitabine, LPV lopinavir, NRTI nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NVP nevirapine, PI protease inhibitor, r or RTV ritonavir, TDF tenofovir.

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

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



### Third-line ART

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

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

**Table 4.19. Summary of sequencing options for first-, second- and third-line ART regimens in adults, adolescents, pregnant women and children**

Population	First-line regimens	Second-line regimens	Third-line regimens
Adults and adolescents (> 10 years)	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r <sup>a</sup> 2 NRTI + DRV/r <sup>b</sup>	DRV/r <sup>b</sup> + DTG <sup>c</sup> (or RAL) ± 1–2 NRTIs
	2 NRTIs + DTG	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r	DRV/r <sup>b</sup> + 2 NRTIs ± NNRTI
		2 NRTI + DRV/r	Optimize regimen using genotype profile
Pregnant or breastfeeding women	2 NRTIs + EFV	2 NRTIs + ATV/r or LPV/r <sup>a</sup> 2 NRTIs + DRV/r <sup>b</sup>	DRV/r <sup>b</sup> + DTG <sup>c</sup> (or RAL) ± 1–2 NRTIs
		Children (0–10 years)	If less than 3 years: 2 NRTIs + RAL <sup>d</sup> If older than 3 years: 2 NRTIs + EFV or RAL
2 NRTI + EFV	DRV/r <sup>g</sup> + RAL (or DTG) <sup>f</sup> ± 1–2 NRTIs		
2 NRTIs + ATV/r <sup>e</sup> or LPV/r			

<sup>a</sup> RAL + LPV/r can be used as an alternative second-line regimen in adults and adolescents.

<sup>b</sup> In PI-experienced patients, the recommended DRV/r dose should be 600 mg/100 mg twice daily.

<sup>c</sup> Safety and efficacy data on the use of DTG in adolescents younger than 12 years and pregnant women are not yet available.

<sup>d</sup> If RAL is not available, no change is recommended unless in the presence of advanced clinical disease progression or lack of adherence, specifically because of poor palatability of LPV/r. In this case, switching to a second-line NVP-based regimen should be considered. Based on approval of the use of EFV in children less than 3 years of age, an EFV-based regimen could be considered as an alternative. However, more data are needed to inform how best to use EFV in this population (see Table 4.18).

<sup>e</sup> ATV/r can be used as an alternative to LPV/r in children older than 3 months of age. However, the limited availability of suitable formulations for children younger than 6 years of age, the lack of an FDC and the need for separate administration of RTV booster should be considered when choosing this regimen.

<sup>f</sup> RAL can be used in children failing PI-based second-line treatment when DTG is not available and when RAL has not been used in a previous regimen. DTG is currently approved only for children 12 years and older; however, studies are ongoing to determine dosing in younger children, and approval for lower age groups is expected in the near future.

<sup>g</sup> DRV/r should not be used in children younger than 3 years of age.

ATV atazanavir, DRV darunavir, DTG dolutegravir, EFV efavirenz, LPV lopinavir, NNRTI non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NRTI nucleoside reverse-transcriptase inhibitor, NVP nevirapine, PI protease inhibitor, r ritonavir, RAL raltegravir.

### 3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

---

#### Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG), 2017 [9]. (vgl. auch Spinner CD et al. 2019 [37])

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion; S2k-Leitlinie, Version 7 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 29.11.2017

#### **Fragestellung**

antiretrovirale Therapie der HIV-1-Infektion

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Version 7 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 29.11.2017
- Diese Leitlinie stellt eine konsensbasierte S2k-Leitlinie dar. Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Keine systematische Recherche

##### LoE/ GoR

Diese Empfehlungen beruhen auf randomisierten kontrollierten Studien mit klinischen Endpunkten, randomisierten kontrollierten Studien mit Labormarkern als Endpunkten, Kohortenstudien und weiteren klinischen, pathophysiologischen und pharmakologischen Daten sowie der Meinung von Experten.

Die Empfehlungen zur Therapieeinleitung wurden in folgender Weise abgestuft:

Einstufung	Erklärung
„Soll erfolgen“	Die Therapie ist eindeutig indiziert.
„Sollte erfolgen“	Die Therapie ist indiziert, ein Abwarten ist jedoch vertretbar.
„Kann erfolgen“	Die Therapie ist vertretbar.
„Soll nicht erfolgen“	Die Therapie ist nicht indiziert.

Die Empfehlungen zur Auswahl der Substanzen bzw. Kombinationen für die Ersttherapie wurden wie folgt abgestuft:

Einstufung	Erklärung
„Empfohlen“	Bevorzugte Substanz bzw. Kombination.
„Alternative“	Kann gegeben werden, kann für bestimmte Patienten die bevorzugte Wahl darstellen.
„Nicht empfohlen“	Nur für begründete Einzelfälle, prinzipiell aber vertretbar.
„Nicht angezeigt“	Soll nicht gegeben werden.

Sofern bei den Empfehlungen eine Zustimmung von mehr als 75% der Anwesenden erreicht wurde (Starker Konsens [ $>95\%$  der Teilnehmer] oder Konsens [ $>75-95\%$ ]), ist dies nicht extra im Text ausgewiesen. Bei mehrheitlicher Zustimmung ( $>50-75\%$  der Teilnehmer) bzw. keinem Konsens ( $<50\%$ ) erfolgt eine Erläuterung im Text. Im Falle einer starken Ablehnung bestand die Möglichkeit, ein Minderheitenvotum abzugeben, das im Text erscheinen würde.

### Sonstige methodische Hinweise

Diese Leitlinie stellt eine konsensbasierte S2k-Leitlinie dar. Empfehlungen aus S2k Leitlinien enthalten keine Angabe von Evidenz- und Empfehlungsgraden, da keine systematische Aufbereitung der Evidenz zugrunde liegt. Die LL wird ergänzend dargestellt.

## **Initialtherapie der HIV-Infektion (empfohlene Wirkstoffe bzw. Kombinationen)**

### **2.2 Initialtherapie der HIV-Infektion**

Zur Initialtherapie stehen Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI bzw. NtRTI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Ritonavir- oder Cobicistat geboosterte Proteaseinhibitoren („PI/r“ bzw. „PI/c“) und Integrase-inhibitoren (INI) zur Verfügung. Alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem (1-2 x 100 mg/d) Ritonavir(r) oder Cobicistat (150 mg/d) stärker wirksam als ohne Booster und werden deshalb nur in dieser Kombination empfohlen (48;49). Kombinationen aus 2 NRTI mit einem NNRTI, einem INI oder einem geboostertem PI haben sich als sehr wirksam, sicher und i.A. gut verträglich erwiesen (50-58;58-67)<sup>7,8,9</sup>. Langzeitdaten über mehrere Jahre liegen nicht für alle Kombinationen vor. Eine Kombination von drei NRTI ist den anderen Optionen unterlegen (68).

Diese Empfehlungen zielen auf die Auswahl der Substanzen für den Therapiebeginn. Im Gegensatz zur Situation in Zulassungsstudien ist im Rahmen der Routinebehandlung zur Sicherung des Behandlungserfolges häufig ein Substanzwechsel notwendig (69). Dieser bezweckt eine Verbesserung der individuellen Verträglichkeit und die Anpassung der Therapie an die Lebenssituation der Patienten sowie an Medikamenten-Wechselwirkungen oder Begleitrisiken. Als Folge kann sich die Notwendigkeit ergeben, die Therapie mit einer hier nicht vorrangig empfohlenen oder sogar einer nicht empfohlenen Kombination fortzuführen. Dieses Vorgehen entspricht dem Stand der Erkenntnis und steht daher nicht im Widerspruch zu diesen Leitlinien.

### 2.3 Nukleosid (NRTI)/Nukleotidanaloga (NtRTI) bzw. Kombinationen

Aufgrund prospektiver randomisierter Studien und ihres günstigen Nebenwirkungsprofils sollten Emtricitabin oder Lamivudin bei fehlender Resistenz Bestandteil jeder Primärkombination sein. Abacavir, Tenofovir-Disoproxil, Tenofovir-Alafenamid und Zidovudin sind in Fixkombinationen mit Emtricitabin bzw. Lamivudin erhältlich.

#### 2.3.1 Empfohlene Kombinationen

Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen (80). Wo nötig (z.B. Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz, Intoleranz), können Einzelsubstanzen verordnet werden.

##### Tenofovir-Alafenamid/Emtricitabin, TAF/FTC:

Die Kombination von Tenofovir-Alafenamid (TAF) und Emtricitabin (FTC) ist in zwei Dosierungen als Einzeltablette sowie in Fixkombination mit Elvitegravir/Cobicistat, Rilpivirin oder Darunavir/Cobicistat verfügbar. Die Standard-Dosis beträgt 25 mg TAF mit 200 mg FTC, in Kombination mit Ritonavir oder Cobicistat 10 mg TAF mit 200 mg FTC. TAF weist bei gleicher Wirksamkeit eine geringere Nieren- und Knochentoxizität als TDF, jedoch keine Senkung der Blutlipidwerte auf (58;62;81;81-83;83-88)<sup>11</sup> und wird **empfohlen**, jedoch nicht in der Schwangerschaft und während einer Tuberkulose-Therapie.

##### Abacavir/Lamivudin, ABC/3TC:

ABC/3TC ist in Kombination mit einem PI/r, NNRTI oder INI gut wirksam und im Allgemeinen gut verträglich (54;55;89-101), es kann jedoch eine u.U. lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktion (HSR) auslösen. Diese ist mit dem HLA-B\*5701 Antigen assoziiert, dessen Vorhandensein vor Therapie mittels HLA-Testung ausgeschlossen werden muss (102-104). Trotz HLA-B\*5701-Negativität können in Einzelfällen HSR auftreten, sodass die Notwendigkeit zur diesbezüglichen Aufklärung und Überwachung nicht entfällt. In einer Reihe von Kohortenanalysen und Fallkontrollstudien ergab sich eine Assoziation von ABC mit einer erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen (105-109), denen allerdings andere Ergebnisse widersprechen (110). Eine Metaanalyse randomisierter Studien bestätigte ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko durch den Einsatz von ABC nicht (111;112). Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte der Einsatz von ABC dennoch sorgfältig abgewogen werden. Die Einstufung der Kombination ABC/3TC als **empfohlen** erfolgt unter der Voraussetzung des Einsatzes ausschließlich bei HLA-B\*5701-negativen Patienten<sup>12</sup>.

##### Tenofovir-Disoproxil/Emtricitabin, TDF/FTC:

Die Kombination von Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF) und FTC ist in Kombination mit einem geboosterten PI, NNRTI oder INI gut wirksam und besser verträglich als Zidovudin/Lamivudin (113-115). Sie ist auch als Kombinationstablette mit Efavirenz (EFV), Rilpivirin (RPV) oder Elvitegravir/Cobicistat (EVG/c) erhältlich. Tenofovir-Disoproxil ist generisch als -Succinat, -Maleat oder -Phosphat in Fixkombination mit Emtricitabin verfügbar. Diese Leitlinien behalten die Abkürzung TDF für alle Salze bei. Tenofovir-Disoproxil kann zu einer proximal-tubulären Dysfunktion mit Proteinurie, Glukosurie und Phosphatverlust, einer glomerulären Niereninsuffizienz sowie einer Minderung der Knochendichte führen (116;117). Bei Kombination mit einem PI/r (insbesondere ATV/r) muss mit einer erhöhten Toxizität gerechnet werden. Wegen der im Vergleich mit TAF/FTC höheren Toxizität wird die Kombination von TDF und FTC als **Alternative** eingestuft. Die Einstufung erfolgt mit einem schwachen Konsens von 57% der Experten. 39% votierten für die Beibehaltung als „empfohlen“.

#### 2.3.2 Weitere Kombinationen von Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga

##### Tenofovir-Disoproxil+Lamivudin, TDF+3TC:

TDF kann auch mit 3TC kombiniert werden. Dabei kann von vergleichbarer Wirksamkeit und Verträglichkeit wie bei TDF/FTC ausgegangen werden. Die Kombination wurde in weniger Studien eingesetzt, und es gibt zumindest bei Kombination mit NNRTI, nicht jedoch mit PI/r, Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von bzw. mehr Resistenzen unter 3TC als unter FTC (118-125). Die Kombination stellt daher eine **Alternative** zu TDF/FTC dar.

##### Zidovudin/Lamivudin, ZDV/3TC:

die Kombination ZDV/3TC muss zweimal täglich eingenommen werden. Ihre virologische Wirksamkeit ist geringer als die von TDF/FTC (113;114) und vergleichbar mit ABC/3TC (98), bei höherer Toxizität und höherer Rate an Resistenzen bei Therapieversagen. Im Vergleich zu den beiden anderen Kombinationen ist der Anstieg der CD4+ T-Zellzahlen etwas geringer. ZDV ist mit der Entwicklung einer Lipoatrophie assoziiert. Es wird daher **nicht empfohlen**.

## 2.4 Integrase-Inhibitoren (INI)

### Dolutegravir, DTG:

DTG weist in Kombination mit TDF/FTC und ABC/3TC im Vergleich zu EFV und DRV/r eine bessere virologische Wirksamkeit auf und ist RAL nicht unterlegen (55;56;100;126). Unter DTG traten im Vergleich zu EFV und RAL bei Therapieversagen seltener Resistenzmutationen auf. In der FLAMINGO-Studie kam es bei virologischem Versagen weder unter DRV/r noch unter DTG zu Resistenzmutationen (57;127). Dolutegravir wird für die Initialtherapie **empfohlen**.

### Raltegravir, RAL:

RAL weist in Kombination mit TDF/FTC über 48 (128) und 96 Wochen (129;130) eine vergleichbare Wirksamkeit wie EFV plus TDF/FTC, weniger Nebenwirkungen und nach 192 Wochen eine leicht bessere Wirksamkeit(60) auf. In einer Präparation mit 2 Tabletten zu je 600 mg kann RAL auch einmal täglich gegeben werden (63). RAL wird für die Primärtherapie **empfohlen**.

### Elvitegravir/Cobicistat, EVG/c

EVG bedarf eines pharmakologischen Boosters durch Cobicistat. Es ist nur in fixer Kombination mit TDF/FTC beziehungsweise TAF/FTC (s.o.) verfügbar. Gegenüber EFV und ATV/r besteht Nichtunterlegenheit bei vergleichbarer Häufigkeit von Nebenwirkungen (58;59;131;132). Nachteile der Fixkombinationen sind pharmakokinetische Interaktionen von Cobicistat mit Begleitmedikamenten, u.U. zu niedrige Plasmaspiegel während der Schwangerschaft und eine höhere Rate an Resistenzmutationen bei Therapieversagen im Vergleich zu ATV/r. Die Fixkombination mit TAF an Stelle von TDF weist weniger renale und ossäre Nebenwirkungen auf (82;85;133) und ermöglicht die Anwendung bis zu einer eGFR von 30 ml/min/m<sup>2</sup> (134;135) (Vgl. TDF: eGFR >70 ml/min/m<sup>2</sup>). EVG ist als TAF/FTC/EVG/Cobicistat verfügbar, das bei gleicher Wirksamkeit wie TDF/FTC/EVG/c eine geringere Toxizität aufweist (82).

EVG wird als Kombinationspräparat mit TAF/FTC/Cobicistat mit den o.g. Einschränkungen **empfohlen**.

Als Kombinationspräparat mit TDF/FTC/Cobicistat stellt EVG eine **Alternative** dar.

## 2.5 Nicht nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)

### Rilpivirin, RPV:

RPV war EFV in den ECHO- und THRIVE-Studien sowie der STAR-Studie nicht unterlegen (64;136-138). Einer besseren Verträglichkeit stand eine höhere virologische Versagerrate gegenüber, insbesondere bei Patienten mit einer Ausgangs-Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL, für die es nicht zugelassen ist. Dies galt nicht bei Umstellung auf 2 NNRTI + RPV bei supprimierter Plasmavirämie (139) (s.a. 3.4). Unter RPV traten mehr Resistenzen und Kreuzresistenzen gegenüber NNRTI und NRTI auf als unter EFV (140;141). Zur Förderung der Resorption muss es mit einer Hauptmahlzeit eingenommen werden. RPV weist eine pH-abhängige Resorption auf und kann daher nicht mit Protonenpumpen-Inhibitoren kombiniert werden. RPV wird einmal täglich gegeben und ist auch in einer Fixkombination mit TAF/FTC oder TDF/FTC verfügbar.

RPV wird in Kombination mit TAF/FTC mit den o.g. Einschränkungen und nur bei Patienten mit einer Ausgangs-Plasmavirämie ≤ 100.000 Kopien/mL **empfohlen** und ist **bei >100.000 Kopien/mL nicht angezeigt**. Bei Kombinationen mit TDF/FTC oder ABC/3TC stellt es eine **Alternative** dar.

### Efavirenz, EFV:

EFV ist Lopinavir/r bezüglich der Virussuppression überlegen (52) und Dolutegravir (100) und Raltegravir unterlegen (60); im Falle eines Therapieversagens kommt es häufiger als unter PI/r (142) und Dolutegravir zu Resistenzen (55). Unter EFV werden allergische Exantheme, Fettstoffwechselstörungen und vor allem in den ersten Wochen zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schlafstörungen und Benommenheit beobachtet, die sich zumeist im Verlauf bessern. Weiterhin können psychiatrische Nebenwirkungen (Depression) und Verlängerung der QT-Zeit auftreten. Eine Meta-Analyse klinischer Studien zeigte eine erhöhte Frequenz suizidaler Gedanken bzw. von Suizidversuchen unter EFV-haltiger Therapie (143). Neuropsychiatrische Nebenwirkungen sind die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch.

Bezüglich der Anwendung von EFV in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter wird auf die deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft verwiesen<sup>13</sup>. Trotz Teratogenität im Tierversuch erscheint danach ein genereller Verzicht in dieser Situation nicht notwendig. EFV ist auch in Fixkombination mit TDF und FTC verfügbar.

EFV in Kombination mit zwei Nukleosidanaloga (s.o.) wird wegen der o.g. Einschränkungen **nicht empfohlen**.

### Nevirapin, NVP:

Für NVP gibt es weniger Daten aus randomisierten prospektiven Langzeitstudien zur Initialtherapie als für EFV. In zwei prospektiven randomisierten Studien hat es sich als ähnlich wirksam erwiesen (144;145). Die Wirksamkeit ist mit der von Atazanavir/r vergleichbar (146), allerdings treten bei Therapieversagen häufiger Resistenzen auf (147). Nebenwirkungen umfassen kutane Arzneimittelreaktionen und Hepatotoxizität. Die Rate an allergischen Exanthenen ist etwa gleich wie bei EFV. Unter NVP wurde eine höhere Lebertoxizität beobachtet, für die nach Metaanalysen von prospektiven Studien (148) und Kohorten (149) weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung und höhere prätherapeutische CD4-Zellzahlen sowie eine vorbestehende Lebererkrankung Risikofaktoren darstellen (Tabelle 2). Daher sollten Frauen mit CD4+-Zellzahlen >250/μL und Männer mit einer CD4+-Zellzahl >400/μL zur Therapieeinleitung kein NVP erhalten. Bei einer späteren Umstellung auf NVP ist die aktuelle CD4+-Zellzahl nicht prädiktiv (150). Für NVP steht eine 400 mg-Tablette zur Verfügung, die eine einmal tägliche Dosierung erlaubt. Zu



beachten ist eine 14-tägige Eindosierungsphase mit 200 mg pro Tag bei Therapieeinleitung. Nevirapin wird wegen relativ hoher Resistenzraten und hoher Toxizität in Kombination mit 2 NRTI **nicht empfohlen**.

#### Etravirin, ETV:

ETV wies in einer Phase 2-Studie bei weniger Nebenwirkungen eine mit Efavirenz vergleichbare virologische Wirksamkeit auf (151). Es ist nur in der Therapie vorbehandelter Patienten gut untersucht, nur dafür und nur in Kombination mit einem PI/r zugelassen und wird daher für die Primärtherapie **nicht empfohlen**.

## 2.6 Proteaseinhibitoren (PI)

#### Darunavir/r, DRV/r; Darunavir/c, DRV/c:

DRV/r wird in der Primärtherapie in einer Dosis von 800 mg einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es war in der ARTEMIS-Studie Lopinavir/r nach 48 Wochen nicht unterlegen (152) und nach 96 Wochen überlegen (153). In offenen Vergleichsstudien mit Dolutegravir und Raltegravir war DRV/r bezüglich des virologischen Ansprechens signifikant unterlegen, jedoch ohne dass Resistenzen auftraten (57). DRV kann auch durch 150 mg Cobicistat<sup>14</sup> anstelle von Ritonavir geboostert werden (154); in Österreich ist DRV/c auch als Fixkombination verfügbar. In Deutschland steht Darunavir auch als Fixkombination mit TAF/FTC und Cobicistat zur Verfügung. Wesentliche Nebenwirkungen sind Übelkeit, Diarrhoe und selten Exantheme. Es bestehen Hinweise auf eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch DRV/r (155). DRV/r wird in Kombination mit TAF/FTC oder ABC/3TC **empfohlen**, mit TDF/FTC ist es eine **Alternative**.

#### Atazanavir/r, ATV/r:

ATV wird einmal täglich mit 100 mg Ritonavir gegeben. Es ist LPV/r und DRV/r nicht unterlegen (156;157). Das Ansprechen war in der ACTG5202-Studie mit dem von EFV vergleichbar (97;158). In der offenen ACTG5257-Studie wurde unter ATV/r eine höhere Abbruchrate v.a. wegen Ikterus bei vergleichbarer virologischer Wirksamkeit wie DRV/r beobachtet (157). ATV kann auch mit Cobicistat anstelle von Ritonavir kombiniert werden (159). Wesentliche Nebenwirkung ist ein Ikterus durch Bilirubin-Konjugationsstörung. ATV/r ist mit dem erhöhten Risiko einer Niereninsuffizienz und vereinzelt einer Nierensteinbildung assoziiert. Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren erfordert eine Dosiserhöhung. ATV/r in Kombination mit 2 NRTI ist eine **Alternative**.

#### Lopinavir/r, LPV/r:

LPV/r wird zweimal täglich gegeben; einmal tägliche Gabe ist bei unvorbehandelten Patienten möglich (160-162). Wesentliche Nebenwirkungen sind gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolisch (Anstieg der Serumlipide) (156). In der D:A:D-Kohorte wurde eine kumulative Erhöhung des

kardiovaskulären Risikos und eine Assoziation mit einer Niereninsuffizienz beobachtet (107;163-165). LPV/r wird wegen höherer Toxizität als ATV/r und DRV/r für die Primärtherapie **nicht empfohlen**.

#### Fosamprenavir/r, FPV/r:

FPV/r wies im direkten Vergleich in der KLEAN-Studie bis 144 Wochen gegenüber LPV/r weder Vor- noch Nachteile auf (96). Es kann ein- oder zweimal täglich dosiert werden. Das Toxizitätsprofil ähnelt LPV/r, vereinzelt kommt es zu Exanthenen. Nachteile sind die fehlende Koformulierung mit Ritonavir und das Fehlen neuerer vergleichender Studien. FPV/r wird **nicht empfohlen**.

#### Saquinavir/r, SQV/r:

SQV/r war in der relativ kleinen GEMINI-Studie bis 48 Wochen LPV/r nicht unterlegen (166). Nebenwirkungen sind vorwiegend gastrointestinaler Natur. Wegen einer möglichen QTc-Verlängerung<sup>15</sup> wird von einer Kombination mit anderen Medikamenten mit QTc-Verlängerung und Inhibitoren des SQV-Metabolismus abgeraten (167;168). Nachteile sind das Fehlen aktueller Studien, die zweimal tägliche Gabe und die höhere Anzahl von Tabletten. Der Einsatz von SQV/r für die Initialtherapie ist **nicht angezeigt**.

#### Indinavir/r, IDV, IDV/r:

Aufgrund einer ungenügenden virologischen Wirksamkeit und erheblicher diätetischer Restriktionen sowie einer hohen Toxizität (insbes. Nephrolithiasis) (169;170) sind IDV und IDV/r **nicht angezeigt**.

#### Ritonavir in therapeutischer Dosierung:

2 x 600 mg Ritonavir (plus zwei nRTI) ist in therapeutischer Dosierung virologisch effektiv, wird aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und der Anzahl von Tabletten jedoch nicht eingesetzt und ist **nicht angezeigt**.

## **2.7 CCR5-Inhibitoren**

Maraviroc, MVC: MVC zeigte im Vergleich zu EFV in der MERIT-Studie bei unvorbehandelten Patienten eine geringere virologische Wirksamkeit (171). In einer Re-Analyse unter Verwendung eines höher sensitiven Korezeptor-Tropismus-Assays ergab sich kein Unterschied (172), wobei eine höhere virologische Versagerrate unter MVC einer höheren Nebenwirkungsrate unter EFV gegenübersteht. Die Kombination von Maraviroc mit DRV/r ist in der Primärtherapie und bei der Umstellung virologisch unterlegen (173-175). Die Anwendung setzt den Ausschluss eines dual- oder X4-tropen Virus mit einem ausreichend sensitiven, validierten Tropismus-Assay voraus (s. Empfehlungen zur Tropismus-Testung der DAIG<sup>16</sup>).

Wegen der geringeren Wirksamkeit als EFV sowie für die Initialtherapie fehlender Zulassung wird MVC **nicht empfohlen**.

### 2.9 Nukleosidanaloga-freie duale Initialtherapie

In der NEAT001-Studie war RAL + DRV/r im Vergleich mit TDF/FTC+DRV/r nicht unterlegen, wies jedoch eine etwas höhere Rate virologischen Versagens mit mehr Resistenzentwicklung auf (176;177) und wird daher **nicht empfohlen**. Die Kombination von RAL mit LPV/r ergab in der Phase-2-Studie PROGRESS keinen Unterschied der virologischen Wirksamkeit gegenüber 2 NRTI + LPV/r (178). Die MODERN-Studie hat für die Kombination von DRV/r und MVC 150 mg täglich eine höhere Versagerrate als DRV/r mit TDF/FTC gezeigt (173) (s. 2.7). Nukleosidanaloga-freie duale Kombinationen helfen, spezifische Nukleosid-/Nukleotidanaloga-Toxizitäten zu vermeiden, eine insgesamt geringere Toxizität ist jedoch weder für die Initialtherapie noch für die Therapieumstellung bei supprimierter Viruslast belegt (179). Die Kombination von PI/r oder PI/c mit INSTI oder MVC wird daher für die Initialtherapie **nicht empfohlen**.

### 2.10 Nukleosidanaloga-reduzierte duale Initialtherapie

In der GARDEL-Studie zeigte die Kombination von LPV/r und 3TC (beide 2x täglich gegeben) eine Nichtunterlegenheit gegenüber LPV/r mit zwei Nukleosidanaloga (180). Im Kontrollarm kam es häufiger zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse; 54% der Kontrollen erhielten eine in diesen Leitlinien nicht mehr empfohlene ZDV-haltige Therapie. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Kombinationen mit DRV/r ist daher unklar, eine Bestätigung durch weitere Studien steht aus. Die Kombination von PI/r und 3TC wird daher für die Primärtherapie **nicht empfohlen**, kann jedoch in der Erhaltungstherapie eine Option sein (181-187) (s.a. 3.4.)

Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2
<p><b>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-TAF/FTC<sup>1</sup></li> <li>-ABC/3TC<sup>2</sup></li> </ul> <p><b>Alternative:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-TDF/FTC<sup>3</sup></li> <li>-TDF<sup>3</sup> + 3TC</li> </ul>	+	<p><b>INI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dolutegravir</li> <li>-Raltegravir</li> <li>-Elvitegravir/c (+TAF/FTC)</li> </ul> <p><b>NNRTI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Rilpivirin<sup>4</sup> (+TAF/FTC)</li> </ul> <p><b>PI empfohlen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Darunavir/r<sup>6</sup> oder Darunavir/c<sup>7</sup> (+TAF/FTC)</li> </ul> <p><b>Alternative</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Atazanavir/r<sup>6</sup> oder Atazanavir/c<sup>7</sup></li> </ul>

Tabelle 2: Empfohlene und alternative Kombinationen

### 2.8 Monotherapie

Eine Monotherapie mit NRTI oder NNRTI oder Zweifachkombinationen dieser Substanzen sind wegen kurzer Wirksamkeit und rascher Resistenzentwicklung **nicht angezeigt**.

Eine Monotherapie mit einem geboosterten Proteaseinhibitor zeigt als Initialtherapie eine geringere Wirksamkeit Patienten (188) und ist daher ebenfalls **nicht angezeigt**. Eine Umstellung auf eine PI/r-Monotherapie kann jedoch in Einzelfällen als Erhaltungstherapie-Strategie nach längerer Virussuppression vertretbar sein, da die Option einer Reintensivierung mit zwei Nukleosidanaloga (189-192) besteht (s.a. 3.4). Eine Monotherapie mit Dolutegravir geht mit einer erhöhten Rate an virologischem Versagen einher (193-195) und ist daher ebenfalls **nicht angezeigt**.

### 3.4 Therapiewechsel

Ein Alternativregime bei **Therapieversagen** sollte mindestens zwei neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten (221), bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war (212). Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und ART-Regime mitberücksichtigt werden sollten. In besonderen Einzelfällen mit breiten Resistenzen kann bei Vorliegen einer M184V-Mutation (Resistenz gegen 3TC und FTC) und fehlenden Optionen für eine wirksame Kombination die Fortführung einer Lamivudin-Monotherapie sinnvoll sein (222), bis bessere Optionen zur Verfügung stehen.

Entscheidungen über Therapien bei Resistenz erfordern Spezialkenntnisse und sollten von besonders erfahrenen und geschulten Ärztinnen und Ärzten bzw. in enger Absprache mit ihnen getroffen werden.

**Änderungen einer effektiven Therapie** können durch Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzprobleme, Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen oder beim Wunsch nach Therapievereinfachung notwendig werden. Eine gut vertragene, voll wirksame Therapie muss nicht umgestellt werden, nur weil die verwendeten Substanzen in diesen Leitlinien nicht mehr für die Ersttherapie als „empfohlen“ eingestuft sind.



Wenn unter der aktuellen Therapie eine stabile Virussuppression besteht, ist bei dokumentiert fehlenden Resistenzen der Wechsel auf eine andere Therapie im Allgemeinen bezüglich der virologischen Wirksamkeit unproblematisch, wenn die neue Therapie in vergleichenden Studien eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt hat und drei wirksame Substanzen enthält.

Es gelten folgende Prinzipien:

- Eine Umstellung darf die Aufrechterhaltung der Virussuppression nicht gefährden.
- Die gesamte Therapievorgeschichte mit virologischem Ansprechen, allen jemals beobachteten Resistenzen und Toxizitäten muss berücksichtigt werden.
- Bei Hepatitis B-Koinfektion sollte bei Absetzen von TDF oder TAF die Möglichkeit einer HBV-Reaktivierung berücksichtigt und eine HBV-wirksame Substanz fortgeführt werden (nicht ausschließlich 3TC oder FTC). Der fehlende Schutz vor einer HBV-Infektion nach Absetzen von TDF (und in geringerem Ausmaß 3TC und FTC) bei nichtimmunen Personen mit HBV-Infektionsrisiko sollte ebenfalls beachtet werden.
- Ansprechen und Tolerabilität sollten binnen 3 Monaten nach Umstellung kontrolliert werden.

Für die dualen Kombinationen DRV/r+3TC, ATV/r+3TC, LPV/r+3TC (181-187), DRV+MVC (175), DTG+RPV (223) liegen Daten aus adäquat gepowerten Umstellungsstudien vor. Zu DTG+3TC gibt es bisher nur Daten aus Pilotstudien (224-226)<sup>20</sup>. Bei Pat. mit länger bestehender Virussuppression (<50 HIV-RNA-Kopien/mL über mindestens 6-12 Monate), ohne vorheriges Therapieversagen, ohne Resistenzen und ohne Hepatitis-B-Infektion wurde in diesen Studien eine Aufrechterhaltung der Virussuppression beobachtet. Umstellungen auf duale Regimen kommen insbesondere bei Nukleosidanaloga-Toxizität in Frage.

---

## **Antinori A et al., 2018 [3].**

*Italian Society for Infectious and Tropical Diseases (SIMIT) in collaboration with the Technical Health Committee (Sections L and M) of the Italian Ministry of Health*

Evidence-based renewal of the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons

### **Fragestellung**

Short version of the full text Italian Guidelines for the use of antiretroviral drugs and the diagnostic-clinical management of people with HIV-1 infection.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- LL basierend auf PICO Methodik, (Guyatt et al., 2011) und GRADE System
- Keine Angaben zur Zusammensetzung des Gremiums;
- Keine Angaben zu Interessenkonflikten und finanzielle Unabhängigkeit;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz beschrieben, jedoch keine Details zu den einzelnen Schritten beschrieben;
- Keine detaillierten Angaben zu Konsensusprozessen und externem Begutachtungsverfahren

#### Recherche/Suchzeitraum:

- K.A., letztes Update 2017

## LoE/ GoR

**Table 1** - Rating scheme for degree of recommendation (a) and level of evidence (b).

a) Degree of recommendation	
A	Highly recommended
B	Moderately recommended
C	Optional
b) Level of evidence	
Level I	The data are obtained from at least one controlled, randomized study with sufficient power or from a meta-analysis of controlled studies.
Level II	The data are collated from non-randomized studies or from cohort observational studies.
Level III	Recommendation based on case reviews or agreement among experts.

## Sonstige methodische Hinweise

Die Leitlinie weist methodische Mängel auf. Die Herleitung der Empfehlungen sind nicht vollständig nachvollziehbar ist. Die LL wird ergänzend dargestellt.

## ANTIRETROVIRAL THERAPY

**Table 4** - When to start antiretroviral treatment.

<i>WHEN TO START</i>	
<i>Acute infection</i>	
Q.1 Is there any advantage in starting ART before the results of genotypic resistance tests for HIV and HLA-B5701 in HIV infected patients with an acute infection?	R.1 Immediate initiation of ART is recommended without waiting for the results [AII].
<i>Chronic infection</i>	
Q.1 Is there any benefit in starting ART in HIV-infected naïve patients with CD4 +>500 cells/µL compared to waiting to start when the CD4 + count is <500 cells/µL?	R.1 ART should be initiated in all subjects, regardless of the CD4+ cell count [AI] Rationale The studies indicate that ART is associated with a clinical benefit on progression to AIDS or even death in subjects with CD4+ >500 cells/µL lymphocytes; early beginning of ART is also associated with an improved quality of life. A further benefit of early ART initiation is a reduction in transmission of HIV.

References for the table above: Ananworanich *et al.* 2016; Henrich *et al.* 2017; INSIGHT START Study Group 2015; Temprano ANRS 12136 Study Group. 2015; O'Connor *et al.* 2017; Achhra *et al.* 2017; Kumisaki *et al.* 2016; Lifson *et al.* 2017.

**Table 6** - First line ART: the choice of backbones.

<i>FIRST LINE ART</i>	
<i>Recommended regimen options</i>	
Q.1 What are the best two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) to start therapy in terms of efficacy and tolerability in naïve HIV-infected patients?	R.1 In naïve HIV-infected patients, it is recommended to initiate therapy with regimens containing a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine (FTC) [AI] or tenofovir alafenamide (TAF)/FTC [AI] or, limited to the combination with dolutegravir, abacavir (ABC)/lamivudine (3TC) [AI].

**Table 7 - First line ART: the choice of the third drug.**

Options	
Q.1 What is the third favourite drug to start ART in terms of efficacy and tolerability in HIV-infected naïve patients?	R.1 A regimen based on integrase inhibitors (INSTI) [AI] is recommended for initiation of therapy in naïve patients, or, limited to patients with HIV-RNA <100,000 copies/mL and CD4+ >200 cells/µL, on RPV [AI]. Regimens based on boosted protease inhibitors are recommended only in conditions that do not favour adherence or starting treatment before the availability of the resistance test result is needed [AII]
Q.2 Does ART with at least three antiretroviral principles active in a single tablet (3D-STR) offer advantages in terms of efficacy, quality of life and adherence compared to therapeutic regimens with the same 3 active drugs, but with multiple tablets (3D-MTR) as initial therapy in HIV-infected naïve patient?	R.2 In the initial therapy an antiretroviral regimen with at least three active ingredients in a single tablet (STR) has advantages in terms of adherence [BII] (AII for regimens with NNRTI) and efficacy [BIII] (AIII for NNRTI regimens)
Q.3 Is the Dual Therapy (two different active antiretrovirals) an effective therapeutic option compared to ART with three active antiretroviral principles in HIV-infected naïve patients?	R.3 Dual therapy cannot be currently considered a therapeutic option similar to ART with three active drugs in terms of efficacy, and is therefore not recommended for the initiation of therapy in HIV-infected naïve patients [AI]
Q.4 Does the addition of a fourth drug to an ART regimen composed of at least three active antiretroviral principles, offers advantages in terms of therapeutic efficacy in HIV-infected naïve patients with chronic infection and with HIV-RNA >500,000 cp/mL?	R.4 The addition of a fourth drug does not offer documented benefits over an ART regimen with three active ingredients and is therefore not recommended for initiation of therapy in the chronically infected patient [AI].
Q.5 Does the addition of a fourth drug to an ART regimen composed of at least three active antiretroviral principles offer advantages in terms of therapeutic efficacy in treatment of HIV-infected naïve patients with acute infection?	R.5 During acute infection the addition of a fourth drug does not offer documented benefits compared to an ART with three active drugs [AI]

References to the above table: Orell *et al.* 2017; DeJesus *et al.* 2012; Eron *et al.* 2017; Molina *et al.* 2014; Cohen *et al.* 2014; Mills *et al.* 2015; Wohl *et al.* 2016; Astuti *et al.* 2014; Colombo *et al.* 2013; Engsig *et al.* 2014; Taneja *et al.* 2012; Fabbiani *et al.* 2016; Brunetta *et al.* 2015; Colombo *et al.* 2013; Homar *et al.* 2012; Rockstroh *et al.* 2013; Lennox *et al.* 2014; Cahn *et al.* 2017; Sax *et al.* 2012; DeJesus *et al.* 2012; Squires *et al.* 2016; Gallant *et al.* 2013; Gallant *et al.* 2015; Tashima *et al.* 2014; Mills *et al.* 2015; Eron *et al.* 2017; Cohen *et al.* 2013; Molina 2011; Cohen 2012; Cohen 2014; Cohen 2011; Nelson 2013; Sax *et al.* 2015; Molina *et al.* 2015; Daar *et al.* 2011; Kulkarni 2017; Rhee *et al.* 2015; Andreis *et al.* 2017; Slama *et al.* 2016; Dutertre *et al.* 2017; Stein *et al.* AIDS. 2015; Arkaiz *et al.* 2012; Crauwels *et al.* 2013; Raffi *et al.* 2014; Lambert-Niclot *et al.* 2016; Bernardino *et al.* 2015; Cahn *et al.* 2014; Stellbrink *et al.* 2016; Sued *et al.* 2017; Cahn *et al.* 2017; Taiwo *et al.* 2017; Crowell *et al.* 2016; Valcour, *et al.* 2015; Ostrowski *et al.* 2015; Chéret *et al.* 2015; Markowitz *et al.* 2014.

**Table 8 - Antiretroviral regimens recommended for starting ART.**

Regimen	Degree of recommendation/ Level of evidence
Recommended regimen options (for all conditions)	
TDF/FTC+RAL	[AI]
TAF/FTC+RAL	[AI]
TAF/FTC/EVG/COBI	[AI]
TDF/FTC+DTG	[AI]
TAF/FTC+DTG	[AI]
ABC/3TC+DTG or ABC/3TC/DTG	[AI]
TDF/FTC/RPV (for patients with HIV-RNA <100,000 copies/mL and T CD4+ count >200 cells/µl)	[AI]
TAF/FTC/RPV for patients with HIV-RNA <100,000 cp/mL and T CD4+ count >200 cells/µl)	[AII]
Recommended regimen options (for particular conditions)	
TAF/FTC+ATV+r or TAF/FTC+DRV+r (Recommended in individuals with uncertain adherence or in patients who need to begin treatment before resistance testing results are available, or for therapy initiation in pregnant patients)	[AII]
TAF/FTC+ATV/COBI or TAF/FTC+DRV/COBI (recommended in individuals with uncertain adherence or in patients who need to begin treatment before resistance testing results are available)	[AII]

References to the above table: Lennox *et al.* 2009; Raffi *et al.* 2013a; Raffi *et al.* 2013b; Rockstroh *et al.* 2013; Lennox *et al.* 2014; Sax *et al.* 2015; Clotet *et al.* 2014; Walmsley *et al.* 2013; Weller *et al.* 2014; Molina *et al.* 2011; Cohen *et al.* 2012; Cohen *et al.* 2013a; Cohen *et al.* 2014; Ortiz *et al.* 2008; Molina *et al.* 2010; Daar *et al.* 2011; Soriano *et al.* 2011; DeJesus *et al.* 2012; Gallant *et al.* 2013; Orkin *et al.* 2013; Clumeck *et al.* 2014; Lennox *et al.* 2014; Tashima *et al.* 2014; Gallant *et al.* 2015; Mills *et al.* 2015.

**Table 9** - Antiretroviral regimens recommended for treatment optimization.

<i>Treatment optimization</i>	
Q.1 In patients effectively treated with ART based on three active drugs in multiple tablets, does the switch to regimens that include ART with 3 drugs in a STR improve duration of the virological response, adherence and/or quality of life?	R.1 Switching to a STR improves adherence in observational studies; no randomized trials addressed this issue; however, some STR improves quality of life and patients satisfaction [BII]. In terms of virological response the switch to STR proved to be not inferior to the standard regimen.
Q.2 In patients treated with ART based on three active drugs, does the switch to a dual therapy maintain virological response, reduce toxicity and improve tolerability?	R.2 Virological suppression can be maintained with the switch to some regimens: 1. DTG+RPV [AI]; 2. ATV/r+3TC, DRV/r+3TC [AI for switches from boosted PIs, BI for switches from other regimens]; 3. DRV/r+RAL, DRV/r + RPV [CI]; 4. DTG+3TC [BII].
Q.3: In patients treated with ART based on three active drugs, does the switch to monotherapy with a boosted PI or DTG maintain the virological suppression, reduce toxicity and improve tolerability?	R.3 The switch study from three active drugs to one single drug demonstrated insufficient control of HIV replication. DRV/r mono therapy [CI]. DTG mono therapy must to be avoided [AI].
Q.4 In patients treated with PI-based or NNRTI-based ART with three active drugs, does the switch to an INSTI or to a RPV-based regimen maintain virological suppression, reduce toxicity, improve tolerability and modify drug-drug interactions?	R.4 The following switches from a boosted PI are recommended: RPV [AI]; EVG/COBI/FTC/TDF [AI]; DTG [AI]. Also the switch from NNRTIs to an INSTI or RPV is recommended [AI]. In contrast, the switch from a boosted PI to MVC is optional [CI], and the switch from a boosted PI to RAL is recommended with caution [BI].
Q.5 In patients treated with three active drugs including TDF/FTC, does the switch to ABC/3TC- or from TDF to TAF maintain the virological suppression, reduce toxicity, improve tolerability and modify drug-drug interactions?	R.5 Switch from TDF/FTC based regimen to ABC/3TC - or TAF/FTC based regimen maintain virological suppression and reduces renal and bone toxicity [AI]. Caution is recommended for patients at risk for cardiovascular events [AI].

References to the above table: Airoldi *et al.* 2010; Raffi *et al.* 2015; Sterrantino *et al.* 2012; Molina *et al.* 2015; Walmsley *et al.* 2015; Palella *et al.* 2014; Arribas *et al.* 2017; Trottier *et al.* 2017.

---

## Department of Health and Human Services (DHHS)2018, [8].

United States of America DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents –  
A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents

### Fragstellung

Provide guidance to HIV care practitioners on the optimal use of antiretroviral agents (ARVs) for the treatment of HIV in adults and adolescents in the United States.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- keine systematische Recherche erkennbar
- kein strukturierter Konsensusprozess erkennbar
- Update monatlich, aber unsystematisch
- Expertengruppe aus Wissenschaft und Regierungsorganisationen
- Öffentlicher Reviewprozess
- Interessenskonflikte offengelegt

#### Neuerungen aus dem Update 2018 sind gelb markiert.Recherche/Suchzeitraum:

- • Last updated October 25, 2018; last reviewed October 25, 2018

## LoE / GoR

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

**Table 2. Rating Scheme for Recommendations**

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

## Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie weist methodische Mängel insbesondere in der Darstellung der Literaturrecherche auf. Es finden sich keine Informationen zu relevanten Kriterien wie den genutzten/durchsuchten Datenbanken oder den Suchzeiträumen. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob dieser Leitlinie eine systematische Recherche zugrunde liegt. Auch fehlen Angaben zu den Konsusprozessen, so dass die Ableitung der Empfehlungen nicht vollständig nachvollziehbar ist. Diese Leitlinie wurde jedoch als ergänzende Quelle aufgenommen, weil die entsprechende Leitlinie für Kinder und Jugendliche dieser Organisation ebenfalls ergänzend dargestellt wurde.

## What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naive Patient

Panel's Recommendations
<ul style="list-style-type: none"> <li>An antiretroviral (ARV) regimen for a treatment-naive patient generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) administered in combination with a third active ARV drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a protease inhibitor (PI) with a pharmacokinetic (PK) enhancer (also known as a booster; the two drugs used for this purpose are cobicistat and ritonavir).</li> <li>A pregnancy test should be performed for those of childbearing potential prior to the initiation of antiretroviral therapy (AIII).</li> <li>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"> <li>Bictegravir/tenofovir alafenamide/emtricitabine (AI) <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolutegravir/abacavir/lamivudine<sup>a</sup>—only for patients who are HLA-B*5701 negative (AI)</li> <li>Dolutegravir (DTG) plus tenofovir<sup>b</sup>/emtricitabine<sup>a</sup> (AI)</li> <li>Raltegravir plus tenofovir<sup>b</sup>/emtricitabine<sup>a</sup> (BI for tenofovir disoproxil fumerate, BII for tenofovir alafenamide)</li> </ul> </li> <li>Preliminary data have raised concerns about an increased risk of neural tube defects in infants born to people who were receiving DTG at the time of conception. Before prescribing DTG or another INSTI, please refer to Table 6b for specific recommendations on initiating these drugs as part of initial therapy.</li> </ul> </li> <li>To address individual patient characteristics and needs, the Panel also provides a list of Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations (Table 6a).</li> </ul>



- Given the many excellent options for initial therapy, selection of a regimen for a particular patient should be guided by factors such as virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug-drug interaction potential, resistance test results, comorbid conditions, access, and cost. Table 7 provides guidance on choosing an ARV regimen based on selected clinical case scenarios. Table 9 highlights the advantages and disadvantages of different components in a regimen.

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

**Rating of Evidence:** I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials, observational cohort studies with long-term clinical outcomes, relative bioavailability/bioequivalence studies, or regimen comparisons from randomized switch studies; III = Expert opinion

<sup>a</sup> Lamivudine may substitute for emtricitabine or vice versa.

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

### Recommended Antiretroviral Regimens for Initial Therapy

- An antiretroviral (ARV) regimen for a treatment-naïve patient generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) administered in combination with a third active ARV drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a protease inhibitor (PI) with a pharmacokinetic (PK) enhancer (also known as a booster; the two drugs used for this purpose are cobicistat and ritonavir).

#### Recommended Initial Regimens for Most People with HIV

Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.

INSTI plus 2 NRTIs:

**Note:** For individuals of childbearing potential, see Table 6b before prescribing one of these regimens.

• BIC/TAF/FTC (AI)

• DTG/ABC/3TC<sup>a</sup> (AI)—if HLA-B\*5701 negative

• DTG plus tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC)

• RAL<sup>c</sup> plus tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (BI for TDF/FTC, BII for TAF/FTC)

**Note:** The following are available as coformulated drugs: ABC/3TC, ATV/c, BIC/TAF/FTC, DOR/TDF/3TC, DRV/c, DRV/c/TAF/FTC, DTG/ABC/3TC, EFV 600 mg/TDF/3TC, EFV/TDF/FTC, EVG/c/TAF/FTC, EVG/c/TDF/FTC, RPV/TAF/FTC, RPV/TDF/FTC, TAF/FTC, TDF/3TC, and TDF/FTC.

<sup>a</sup> 3TC may be substituted for FTC, or vice versa. ABC/3TC, TDF/3TC, TDF/FTC, and TAF/FTC are available as coformulated, two-NRTI tablets, and they are also available as part of various STRs. Cost, access, and availability of STR formulations are among the factors to consider when choosing between 3TC and FTC.

<sup>b</sup> TAF and TDF are two forms of tenofovir approved by the FDA. TAF has fewer bone and kidney toxicities than TDF, while TDF is associated with lower lipid levels. Safety, cost, and access are among the factors to consider when choosing between these drugs.

<sup>c</sup> RAL can be given as RAL 400 mg BID or RAL 1200 mg (two, 600-mg tablets) once daily.

**Key to Acronyms:** 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ART = antiretroviral therapy; ARV = antiretroviral; ATV = atazanavir, ATV/c = atazanavir/cobicistat; ATV/r = atazanavir/ritonavir; BIC = bictegravir; BID = twice daily; CD4 = CD4 T lymphocyte; DOR = doravirine; DRV = darunavir; DRV/c = darunavir/cobicistat; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; EVG/c = elvitegravir/cobicistat; FDA = Food and Drug Administration; FTC = emtricitabine; HLA = human leukocyte antigen; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = protease inhibitor; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; STR = single-tablet regimen; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

## What Not to Use: Antiretroviral Regimens Not Recommended

### Monotherapy

Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) monotherapy is inferior to dual-NRTI therapy.<sup>1</sup> Protease inhibitor (PI) monotherapy is inferior to combination antiretroviral therapy (ART).<sup>2-6</sup> Integrase strand transfer inhibitor (INSTI) monotherapy has resulted in virologic rebound and INSTI resistance (AI).<sup>7,8</sup>

### Dual-NRTI Regimens

These regimens are inferior to triple-drug combination regimens (AI).<sup>9</sup>

### Triple-NRTI Regimens

Triple-NRTI regimens have suboptimal virologic activity<sup>10-12</sup> or a lack of data (AI).

## Management of the Treatment-Experienced Patient

### Virologic Failure (Last updated October 25, 2018; last reviewed October 25, 2018)

Panel's Recommendations
<ul style="list-style-type: none"><li>Assessing and managing a patient who is experiencing failure of antiretroviral therapy (ART) is complex. Expert advice is critical and should be sought.</li><li>Evaluation of virologic failure should include an assessment of adherence, drug-drug and drug-food interactions, drug tolerability, HIV RNA level and CD4 T lymphocyte (CD4) cell count trends over time, ART history, and prior and current drug-resistance test results.</li><li>Drug-resistance testing should be performed while the patient is taking the failing antiretroviral (ARV) regimen (AI) or within 4 weeks of treatment discontinuation (AII). Even if more than 4 weeks have elapsed since ARVs were discontinued, resistance testing can still provide useful information to guide therapy, although it may not detect previously selected resistance mutations (CIII).</li><li>The goal of treatment for ART-experienced patients with drug resistance who are experiencing virologic failure is to establish virologic suppression (i.e., HIV RNA levels below the lower limits of detection of currently used assays) (AI).</li><li>A new regimen should include at least two, and preferably three, fully active agents (AI). A fully active agent is one that is expected to have uncompromised activity on the basis of the patient's ART history and his or her current and past drug-resistance test results. A fully active agent may also have a novel mechanism of action.</li><li>In general, adding a single ARV agent to a virologically failing regimen is <b>not recommended</b>, because this may risk the development of resistance to all drugs in the regimen (BII).</li><li>For some highly ART-experienced patients with extensive drug resistance, maximal virologic suppression may not be possible. In this case, ART should be continued (AI) with regimens designed to minimize toxicity, preserve CD4 cell counts, and delay clinical progression.</li><li>It is crucial to provide continuous adherence support to all patients before and after regimen changes due to virologic failure.</li><li>Preliminary data suggest that there is an increased risk of neural tube defects in infants born to individuals who were receiving dolutegravir (DTG) at the time of conception. In patients with virologic failure who are of childbearing potential, pregnancy testing should be performed before starting DTG (AIII).</li><li>For patients who are pregnant and within 12 weeks post-conception, or those who are of childbearing potential and who are not using effective contraception or who are contemplating pregnancy, the following factors should be considered:<ul style="list-style-type: none"><li>If an alternative active ARV option to DTG exists, DTG should not be prescribed (AII).</li><li>If no alternatives exist, providers and individuals of childbearing potential should discuss the possible association between neural tube defects and DTG use during conception, and the risks of persistent viremia in the patient and HIV transmission to the fetus if pregnancy occurs while the patient is not on effective ART. The decision of whether to initiate or continue DTG should be made after careful consideration of these risks.</li></ul></li><li>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.</li><li>When switching an ARV regimen in a patient with hepatitis B virus (HBV)/HIV coinfection, ARV drugs that are active against HBV should be continued as part of the new regimen. Discontinuation of these drugs may lead to the reactivation of HBV, which may result in serious hepatocellular damage.</li></ul>

- Discontinuing or briefly interrupting therapy may lead to a rapid increase in HIV RNA, a decrease in CD4 cell count, and an increase in the risk of clinical progression. Therefore, this strategy is **not recommended** in the setting of virologic failure (**A1**).

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

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

## Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Viral Suppression (Last updated October 25, 2018; last reviewed October 25, 2018)

### Panel's Recommendations

- Advances in antiretroviral (ARV) treatment and a better understanding of HIV drug resistance make it possible to consider switching an effective regimen to an alternative regimen in some situations.
- The fundamental principle of regimen switching is to maintain viral suppression without jeopardizing future treatment options (**A1**).
- It is critical to review a patient's full ARV history, including virologic responses, past ARV-associated toxicities and intolerances, and cumulative resistance test results, before selecting a new antiretroviral therapy regimen (**A1**).
- Adverse events, drug-drug or drug-food interactions, pill burden, pregnancy, cost, or the desire to simplify a regimen may prompt a regimen switch. Within-class and between-class switches can usually maintain viral suppression, provided that there is no viral resistance to the ARV agents in the new regimen (**A1**).
- Monotherapy with either a boosted protease inhibitor or an integrase strand transfer inhibitor has been associated with unacceptable rates of virologic failure and the development of resistance; therefore, monotherapy as a switching strategy is **not recommended (A1)**.
- When switching an ARV regimen in a person with hepatitis B virus (HBV)/HIV coinfection, ARV drugs that are active against HBV infection should be continued. Discontinuation of HBV drugs may lead to reactivation of HBV, which may result in serious hepatocellular damage.
- Consultation with an HIV specialist should be considered when planning a regimen switch for a patient with a history of resistance to one or more drug classes (**B11**).
- Close monitoring to assess tolerability, viral suppression, adherence, and safety is recommended during the first 3 months after a regimen switch (**A11**).

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

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



## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 8 of 12, August 2019)  
am 27.08.2019**

#	Suchfrage
1	[mh hiv infections]
2	(hiv OR hiv1 OR hiv-1 OR "hiv-infected" OR "hiv-1-infected" OR "hiv-positive" OR "hiv-1-positive"):ti,kw
3	((human AND (immunodeficiency OR immuno-deficiency OR immunologic deficiency) AND virus ):ti,ab,kw
4	#2 OR #3
5	#1 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Aug 2014 to Aug 2019

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 27.08.2019

#	Suchfrage
1	hiv infections/drug therapy[mh] OR (hiv infections[mh] AND (therapeutic use[sh] OR drug effects[sh]))
2	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hiv/aids[ti]
3	(human immunodeficiency virus[ti]) OR (human immuno-deficiency virus[ti]) OR (human immunologic deficiency virus[ti])
4	#2 OR #3
5	#4 NOT medline[sb]
6	viral load/drug effects[mh]
7	viral load[tiab] OR virologic*[tiab]
8	#7 NOT medline[sb]
9	#6 OR #8
10	hiv[ad] OR hiv/aids[ad] OR aids/hiv[ad]
11	hiv[cn] OR hiv/aids[cn] OR aids/hiv[cn]
12	hiv[tw] OR hiv1[tw] OR hiv/aids[tw] OR aids/hiv[tw]
13	#10 OR #11 OR #12
14	#9 AND #13
15	#1 OR #5 OR #14
16	((((((((((treatment*[tiab]) OR therapy[tiab]) OR therapies[tiab]) OR therapeutic[tiab]) OR monotherap*[tiab]) OR polytherap*[tiab]) OR pharmacotherap*[tiab]) OR effect*[tiab]) OR efficacy[tiab]) OR treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab]
17	#15 AND #16
18	(#17) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative

	<p>research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw] AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))</p>
19	<p>((#18) AND ("2014/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))</p>

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 27.08.2019

#	Suchfrage
1	hiv infections/drug therapy[mh] OR hiv-1/drug effects[mh]
2	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hiv/aids[ti]
3	human[ti] AND (immunodeficiency[ti] OR immuno-deficiency[ti] OR immunologic deficiency[ti]) AND virus[ti]
4	#2 OR #3
5	#4 NOT medline[sb]
6	viral load/drug effects[mh]
7	viral load[tiab] OR virologic*[tiab]
8	#7 NOT medline[sb]
9	#6 OR #8
10	hiv[ad] OR hiv/aids[ad] OR aids/hiv[ad]
11	hiv[cn] OR hiv/aids[cn] OR aids/hiv[cn]
12	hiv[tw] OR hiv1[tw] OR hiv/aids[tw] OR aids/hiv[tw]

13	#10 OR #11 OR #12
14	#9 AND #13
15	#1 OR #5 OR #14
16	(((((((((((treatment*[tiab]) OR therapy[tiab]) OR therapies[tiab]) OR therapeutic[tiab]) OR monotherap*[tiab]) OR polytherap*[tiab]) OR pharmacotherap*[tiab]) OR effect*[tiab]) OR efficacy[tiab]) OR treating[tiab]) OR treated[tiab]) OR management[tiab]) OR drug*[tiab]
17	#15 AND #16
18	(#17) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
19	((#18) AND ("2014/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

## Referenzen

1. **Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, Boyd MA.** Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3(8):e351-e360.
2. **Alzate Angel JC, Duque Molina MM, Garcia Garcia HI.** Zidovudine/Lamivudine vs. Abacavir/Lamivudine vs. Tenofovir/Emtricitabine in fixed-dose combinations as initial treatment for HIV patients: a systematic review and network meta-analysis. *Colomb Med (Cali)* 2017;48(2):70-81.
3. **Antinori A, Di Biagio A, Marcotullio S, Sarmati L, Andreoni M, Angarano G, et al.** Evidence-based renewal of the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *New Microbiol* 2018;41(4):247-255.
4. **Antinori A, Lazzarin A, Uglietti A, Palma M, Mancusi D, Termini R.** Efficacy and safety of boosted darunavir-based antiretroviral therapy in HIV-1-positive patients: results from a meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep* 2018;8(1):5288.
5. **Balayan T, Horvath H, Rutherford GW.** Ritonavir-boosted darunavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors versus other regimens for initial antiretroviral therapy for people with HIV infection: a systematic review. *AIDS Res Treat* 2017;2017:2345617.
6. **Borges AH, Lundh A, Tendal B, Bartlett JA, Clumeck N, Costagliola D, et al.** Nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor- vs ritonavir-boosted protease inhibitor-based regimens for initial treatment of HIV infection: a systematic review and metaanalysis of randomized trials *Clin Infect Dis* 2016;63(2):268-280.
7. **British HIV Association (BHIVA).** British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update) [online]. London (GBR): BHIVA; 2016. [Zugriff: 28.08.2019]. URL: <https://www.bhiva.org/file/RVYKzFwyxpqil/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>.
8. **Department of Health and Human Services (DHHS).** Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [online]. 25.10.2018. Washington (USA): DHHS; 2018. [Zugriff: 28.08.2019]. URL: <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>.
9. **Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAIG).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion; Version 8 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 10.4.2019 [online]. Hamburg (GER): DAIG; 2019. [Zugriff: 28.08.2019]. URL: <https://daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion-1>.
10. **Ewald H, Santini-Oliveira M, Buhler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, Stockle M, et al.** Comparative effectiveness of tenofovir in HIV-infected treatment-experienced patients: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2017;18(1):17-27.
11. **Feng Q, Zhou A, Zou H, Ingle S, May MT, Cai W, et al.** Quadruple versus triple combination antiretroviral therapies for treatment naive people with HIV: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2019;366:l4179.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 3. November 2016 - Emtricitabin/Tenofoviralafenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-233/2016-11-03\\_Geltende-Fassung\\_Emtricitabin\\_Tenofoviralafenamid\\_D-228.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-233/2016-11-03_Geltende-Fassung_Emtricitabin_Tenofoviralafenamid_D-228.pdf).
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Juli 2019 - Doravirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-428/2019-07-04\\_Geltende-Fassung\\_Doravirin\\_D-421.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-428/2019-07-04_Geltende-Fassung_Doravirin_D-421.pdf).
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Juli 2019 - Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-429/2019-07-04\\_Geltende-Fassung\\_Doravirin-Lamivudin-Tenofovirdisoproxil\\_D-422.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-429/2019-07-04_Geltende-Fassung_Doravirin-Lamivudin-Tenofovirdisoproxil_D-422.pdf).
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Dezember 2013 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-72/2013-12-05\\_Geltende-Fassung\\_Elvi\\_Cobi\\_Emtr\\_Teno\\_D-068.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-72/2013-12-05_Geltende-Fassung_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_D-068.pdf).
16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 5. Januar 2017 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-252/2017-01-05\\_Geltende-Fassung\\_Emtricitabin-Rilpivirin\\_D-248.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-252/2017-01-05_Geltende-Fassung_Emtricitabin-Rilpivirin_D-248.pdf).
17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Juli 2012 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-26/2012-07-05\\_Geltende-Fassung\\_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir\\_D-026.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-26/2012-07-05_Geltende-Fassung_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofovir_D-026.pdf).
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Juli 2012 - Rilpivirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-28/2012-07-05\\_Geltende-Fassung\\_Rilpivirin\\_D-027.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-28/2012-07-05_Geltende-Fassung_Rilpivirin_D-027.pdf).
19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Dezember 2018 - Dolutegravir/Rilpivirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.09.2019]. URL:

- [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-370/2018-12-06\\_Geltende-Fassung\\_Dolutegravir-Rilpivirin\\_D-362.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-370/2018-12-06_Geltende-Fassung_Dolutegravir-Rilpivirin_D-362.pdf).
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. August 2014 - Dolutegravir [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-104/2014-08-07\\_Geltende-Fassung\\_Dolutegravir\\_D-099.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-104/2014-08-07_Geltende-Fassung_Dolutegravir_D-099.pdf).
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-211/2016-06-16\\_Geltende-Fassung\\_Elvitagravir-Kombi\\_D-206.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-211/2016-06-16_Geltende-Fassung_Elvitagravir-Kombi_D-206.pdf).
22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Rilpivirin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-212/2016-06-16\\_Geltende-Fassung\\_Rilpivirin\\_nAWG\\_D-209.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-212/2016-06-16_Geltende-Fassung_Rilpivirin_nAWG_D-209.pdf).
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 / 7. Juni 2018 - Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-318/2018-06-07\\_Geltende-Fassung\\_Darunavir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid\\_D-321.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-318/2018-06-07_Geltende-Fassung_Darunavir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-321.pdf).
24. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 18. September 2014 - Cobicistat [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-107/2014-09-18\\_Geltende-Fassung\\_Cobicistat\\_D-104.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-107/2014-09-18_Geltende-Fassung_Cobicistat_D-104.pdf).
25. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. Juli 2014 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet: HIV, vorbehandelte Patienten ohne HIV-1 Mutationen mit Resistenzen assoziiert) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-94/2014-06-19\\_Geltende-Fassung\\_Emtricitabin\\_Rilpivirin\\_Tenofo\\_nAWG\\_D-089.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-94/2014-06-19_Geltende-Fassung_Emtricitabin_Rilpivirin_Tenofo_nAWG_D-089.pdf).
26. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 19. März 2015 - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff:



- 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-141/2015-03-19\\_Geltende-Fassung\\_Dolutegravir-Kombi\\_D-131.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-141/2015-03-19_Geltende-Fassung_Dolutegravir-Kombi_D-131.pdf).
27. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2018 - Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 05.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-375/2018-12-20\\_Geltende-Fassung\\_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofovirafenamid\\_D-364.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-375/2018-12-20_Geltende-Fassung_Bictegravir-Emtricitabin-Tenofovirafenamid_D-364.pdf).
  28. **Hemkens LG, Ewald H, Santini-Oliveira M, Buhler JE, Vuichard D, Schandelmaier S, et al.** Comparative effectiveness of tenofovir in treatment-naïve HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis. *HIV Clin Trials* 2015;16(5):178-189.
  29. **Huang Y, Huang X, Luo Y, Zhou Y, Tao X, Chen H, et al.** Assessing the efficacy of lopinavir/ritonavir-based preferred and alternative second-line regimens in HIV-infected patients: a meta-analysis of key evidence to support WHO recommendations. *Front Pharmacol* 2018;9:890.
  30. **Kanters S, Socias ME, Paton NI, Vitoria M, Doherty M, Ayers D, et al.** Comparative efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2017;4(10):e433-e441.
  31. **Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al.** Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* 2016;3(11):e510-e520.
  32. **Mbuagbaw L, Mursleen S, Irlam JH, Spaulding AB, Rutherford GW, Siegfried N.** Efavirenz or nevirapine in three-drug combination therapy with two nucleoside or nucleotide-reverse transcriptase inhibitors for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(12):Cd004246. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004246.pub4>.
  33. **Menshawy A, Ismail A, Abushouk AI, Ahmed H, Menshawy E, Elmarazy A, et al.** Efficacy and safety of atazanavir/ritonavir-based antiretroviral therapy for HIV-1 infected subjects: a systematic review and meta-analysis. *Arch Virol* 2017;162(8):2181-2190.
  34. **Rutherford GW, Horvath H.** Dolutegravir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors versus efavirenz plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial antiretroviral therapy for people with HIV: a systematic review. *PLoS One* 2016;11(10):e0162775.
  35. **Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al.** Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2018 recommendations of the international antiviral society-usa panel. *Jama* 2018;320(4):379-396.
  36. **Snedecor SJ, Radford M, Kratochvil D, Grove R, Puneekar YS.** Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):484.
  37. **Spinner CD, Lang GF, Boesecke C, Jessen H, Schewe K, German-Austrian Pr EPccm.** Summary of German-Austrian HIV PrEP guideline. *HIV Med* 2019;20(6):368-376.

38. **Tao X, Lu Y, Zhou Y, Huang Y, Chen Y.** Virologically suppressed HIV-infected patients on TDF-containing regimens significantly benefit from switching to TAF-containing regimens: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Infect Dis* 2019.
39. **Wang H, Lu X, Yang X, Xu N.** The efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral regimens for HIV-1 therapy: meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(41):e5146.
40. **World Health Organization (WHO).** Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach; second edition [online]. 06.2016. Genf (SUI): WHO Press; 2016. [Zugriff: 27.11.2018]. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf).