



(21222) EMTRICITABIN TENOFOVIR MEPHA, Mepha Pharma AG

Erweiterung der Limitierung von EMTRICITABIN TENOFOVIR MEPHA per 1. Juli 2024

1 Zulassung Swissmedic

EMTRICITABIN TENOFOVIR MEPHA wurde von Swissmedic per 31.03.2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Behandlung einer HIV-1-Infektion:

EMTRICITABIN TENOFOVIR MEPHA ist indiziert in Kombination mit einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder einem Proteaseinhibitor für die Behandlung von antiretroviral naiven HIV-1-infizierten Erwachsenen über 18 Jahren. Es gibt keine Daten EMTRICITABIN TENOFOVIR MEPHA bei therapieerfahrenen Patienten.

EMTRICITABIN TENOFOVIR MEPHA soll nicht Bestandteil einer Dreifach-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI)-Kombination sein. Für weitere nicht empfohlene antiretrovirale Arzneimittelkombinationen: siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Interaktionen».

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP):

Emtricitabin-Tenofovir-Mepha wird in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken für die Prä-Expositionsprophylaxe zur Reduktion des Risikos einer sexuell erworbenen HIV-1-Infektion bei Erwachsenen mit hohem HIV-Risiko angewendet (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Interaktionen» und «Klinische Wirksamkeit» für geschlechtsspezifische Ergebnisse zur Wirksamkeit).”

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Die Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) ist eine lebenslange, bislang nicht heilbare und unbehandelt potenziell lebensbedrohliche Infektion. HIV kann durch sexuelle Kontakte, direkten Blutkontakt und von der Mutter auf das Kind während der Schwangerschaft, der Geburt oder des Stillens übertragen werden. Haupttransmissionsweg ist, insbesondere in vulnerablen Personengruppen, die sexuelle Übertragung.

Neben der effektiven antiviralen Therapie von HIV-Positiven hat die Prävention einer Infektion eine hohe Bedeutung. Zum Schutz vor einer HIV-Infektion stehen verschiedene Methoden zur Verfügung:

- Barrieremethoden (z.B. Kondom)
- Verhaltensmodifikation (Meidung risikobehafteter Sexualpraktiken, Enthaltbarkeit)

- Medikamentöse HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP, systemische oder topisch angewendete antivirale Substanzen)
- Die Post-Expositionelle HIV-Prophylaxe (HIV-PEP) besteht in der Einnahme von antiviralen Medikamenten während 4 Wochen nach einem Kontakt mit hoher Ansteckungswahrscheinlichkeit.

Eine wirksame Schutzimpfung gegen HIV wurde bislang nicht mit ausreichend hoher Wirksamkeit entwickelt.

Bioäquivalenz

Das Produkt von Mepha unterscheidet sich u.A. im enthaltenen Tenofovirsalz (Mepha: Tenofovir disoproxil phosphat, TRUVADA: Tenofovir dioproxil fumarat). Die Austauschbarkeit der beiden Salze ¹ und von Emtricitabin-Tenofovir-Mepha und TRUVADA wurde mittels einer Bioäquivalenzstudie belegt ².

Wirkmechanismus ³

Emtricitabin ist ein Nukleosid-Analogon von Cytidin. Tenofovir disoproxil wird in vivo in Tenofovir umgewandelt, ein Nukleosidmonophosphat-(Nukleotid-)Analogon von Adenosinmonophosphat. Sowohl Emtricitabin als auch Tenofovir wirken spezifisch gegen das Humane Immundefizienzvirus (HIV-1 und HIV-2) sowie gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV).

Emtricitabin und Tenofovir werden durch zelluläre Enzyme zu Emtricitabin-Triphosphat bzw. Tenofovir-Diphosphat phosphoryliert. In-vitro-Studien belegen, dass sowohl Emtricitabin als auch Tenofovir vollständig phosphoryliert werden können, wenn sie in Zellkulturen kombiniert werden. Emtricitabin-Triphosphat und Tenofovir-Diphosphat hemmen die HIV-1-Reverse Transkriptase kompetitiv und bewirken auf diese Weise einen DNA-Kettenabbruch.

Sowohl Emtricitabin-Triphosphat als auch Tenofovir-Diphosphat hemmen die DNA-Polymerasen von Säugetieren nur geringfügig. Es liegen keine Hinweise auf eine mitochondriale Toxizität in vitro oder in vivo vor.

Standard of Care ^{4,5}

Aktuell ist die orale Fixkombination aus den Nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (N(t)RTI) Emtricitabin (FTC) und Tenofovir disoproxil (TDF) der Standard bei der medikamentösen PrEP (tägliche, intermittierende und ereignisbasierten Therapie). Neben der weiteren Fixkombination von FTC und Tenofovir alafenamid (TAF) bietet der langwirksame injizierbare Integrasehemmer Cabotegravir neu eine zusätzliche Option.

Der nukleosidische Reverse Transkriptase Translokationsinhibitor (NRTTI) Islatravir wird momentan in klinischen Studien untersucht. Aufgrund seiner langen Halbwertszeit (HWZ) könnte dieser als Wochen- oder Monatstablette oder als Implantat zum Einsatz kommen. Derzeit untersucht werden ebenfalls Infusionen mit Breit neutralisierende monoklonale Antikörper (bNAbs), dem Capsid-Inhibitor Lenacapavir und verschiedene Wirkstoffe zur rektalen Anwendung. Der CCR5-Rezeptoragonist Maraviroc wurde bereits klinisch untersucht, scheint aber für die orale PrEP weniger geeignet zu sein. Im Weiteren ist ein Vaginalring mit dem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Dapivirin für die Anwendung ausserhalb der EU für cisgeschlechtliche Frauen mit hohem HIV-Risiko intendiert (gemäss positiver Stellungnahme der EMA).

¹ Lee, Sangmi et al. *Comparative pharmacokinetics between tenofovir disoproxil phosphate and tenofovir disoproxil fumarate in healthy subjects.* Translational and clinical pharmacology 2021.

² Swissmedic 31.03.2017 *Verfügung Gutheissung Emtricitabin-Tenofovir-Mepha - Zulassung.*

³ *Fachinformation Emtricitabin-Tenofovir-Mepha (Stand 03.2022).*

⁴ aihta 03.2023 *Oral and parenteral preexposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV in people at risk.*

⁵ Pauli, Ramona *PrEP: Was bringt die Zukunft?* HIV&more 2019.

Tabelle 1: Medikamentöse HIV-PrEP Therapien mit Zulassungsstatus in der EU und USA. Quelle: ahta 03.2023 Oral and parenteral preexposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV in people at risk

Generic name/ ATC code	Trade name	Generic equivalent	EMA	FDA	Indication
Emtricitabine 200mg + tenofovir disoproxil fumarate (equivalent to 300mg of tenofovir disoproxil fumarate or 136mg of tenofovir), oral tbl; Antiviral for systemic use; antivirals for treatment of HIV infections, combinations. ATC code: J05AR03	Truvada®	Yes	Yes	Yes	In combination with safer sex practices for pre-exposure prophylaxis to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection in adults and adolescents at high risk; one tablet, once daily
Emtricitabine 200mg + tenofovir alafenamide 25mg (equivalent to 28mg of tenofovir alafenamide fumarate), oral tbl; HIV nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)	Descovy®	No	No	Yes	At-risk adults and adolescents weighing at least 35kg for HIV-1 pre-exposure prophylaxis (PrEP) to reduce the risk of HIV-1 infection from sex, excluding those who have receptive vaginal sex; not indicated in individuals at risk of HIV-1 infection from receptive vaginal sex because the effectiveness in this population has not been evaluated; one tablet, once daily
Cabotegravir 600mg, extended-release injectable suspension; HIV-1 integrase strand transfer inhibitor (INSTI)	Apertude®	No	No	Yes	At-risk adults and adolescents weighing at least 35kg for PrEP to reduce the risk of sexually acquired HIV-1 infection; 600mg intramuscular injection every two months as continuation injection (after initiation injection period)

In der Schweiz ist aktuell nur die Kombination FTC-TDF für die HIV-PrEP zugelassen. APRETUDE wird aktuell von der EMA beurteilt und für DESCOVY ist keine Zulassung in der EU durch die Zulassungsinhaberin angestrebt.^{6,7}

Studienlage⁸

Im Rahmen dieses Gesuches wurden folgende Studien eingereicht:

- die RCT von Baeten, Jared M. et al. 2012 über die Anwendung von oraler antiretroviraler Behandlung als PrEP bei 4'747 serodiskordanten heterosexuellen Paaren aus Kenia und Uganda⁹ (Partners-PrEP-Studie, CO-US-104-0380)
- die französische doppelblinde RCT von Molina, Jean-Michel et al. 2015 (IperGay) über die Wirksamkeit/Sicherheit einer bei Bedarf eingesetzten oralen PrEP bei 400 MSM.
- und die Phase II Studie von Gulick, Roy M. et al. 2017 zur Sicherheit und Verträglichkeit von Maraviroc gegenüber FTC/TDF/FTC+TDF bei 188 Frauen mit einem erhöhten HIV-Infektionsrisiko.

Die iPrEx-Studie¹⁰ (CO-US-104-0288) und die Partners-PrEP-Studie wurden in der Fachinformation zusammengefasst.

O'Murchu et al. publizierte 2022 einen systematischen Review (SR) welcher 15 randomisierte kontrollierten Studien (RCT) für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit miteinbezog. Aufgrund der umfassendsten Übersicht über die aktuelle Datenlage zu HIV-PrEP wird im Folgenden dieser Review zusammengefasst. Zusätzlich wird eine neuere RCT von Mayer et al. 2020 (DISCOVER-Studie) mit dessen Langzeitanalyse von Ogbuagu et al. 2021 zusammengefasst, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von TDF/FTC gegenüber TAF/FTC untersucht.

Studie 1 - O Murchu, Eamon et al. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations. BMJ open 2022; 12 (5): e048478

Design

Systematischer Review und Metaanalyse nach den Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)-Leitlinien.

⁶ Gilead Sciences, Inc. 20.10.2021 21.02.2024 Gilead Announces Decision Not to Pursue Marketing Authorization for Descovy® for Pre-Exposure Prophylaxis in the European Union. <https://www.gilead.com/news-and-press/company-statements/gilead-announces-decision-not-to-pursue-marketing-authorization-for-descovy-for-pre-exposure-prophylaxis-in-the-european-union>.

⁷ ViiV Healthcare 28.10.2022 21.02.2024 European Medicines Agency validates ViiV Healthcare's marketing authorisation application for cabotegravir long-acting injectable for HIV Prevention. <https://viiVhealthcare.com/hiv-news-and-media/news/press-releases/2022/october/european-medicines-agency-validates-viiV-healthcare/>.

⁸ ahta 03.2023 Oral and parenteral preexposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV in people at risk.

⁹ Baeten, Jared M. et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. The New England journal of medicine 2012.

¹⁰ Grant, Robert M. et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. The New England journal of medicine 2010.

Studien, Komparatoren Endpunkte und Population

Inkludiert wurden 15 RCT für die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von TDF im Rahmen der PrEP. 9 davon untersuchten die tägliche orale PrEP gegenüber Placebo oder in zwei Fällen gegenüber einer verzögerten PrEP. Die nicht tägliche PrEP, einschliesslich der intermittierenden und ereignisbasierten PrEP wurden in 3 Studien untersucht. Zwei RCTs hatten einen aktiven Komparator: eine verglich TDF mit TDF/FTC und eine verglich drei verschiedene PrEP-Dosierungsschemata.

Untersucht wurde folgende vier Patientengruppen:

- Männer, die mit Männern sex haben (MSM)
- heterosexuelle Männer und Frauen
- serodiskordante Paare
- Menschen, die Drogen injizieren (PWIDs)

Die eingeschlossenen Studien umfassten 25'051 Teilnehmer mit 38'289 Personenjahren an Follow-up-Daten. Von den 15'062 Teilnehmern, die das aktive Medikament in den Interventionsarmen der Studien erhielten, erhielten 55% die Kombination TDF/FTC und 45% Tenofovir als Monotherapie. Die Nachbeobachtungszeit reichte von 17 Wochen bis zu 6,9 Jahren. Vier Studien wurden in Ländern mit hohem Einkommen (USA, England, Frankreich und Kanada) durchgeführt, zehn in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen (darunter neun Studien in Afrika südlich der Sahara) und eine multi-zentrische Studie, die auf vier Kontinenten durchgeführt wurde.

Ein- und Ausschlusskriterien

In den Studien wurde allgemein eine gute Nieren- und Leberfunktion vorausgesetzt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer bestätigten HIV- und Hepatitis B oder C-Infektion.

Wirksamkeitsergebnisse

Der primäre Endpunkt war die relative Rate (RR) der HIV-Infektion für jede Population. Die HIV-Infektionsrate stellt die Anzahl der HIV-Infektionen dar, die pro Personenjahr der Nachbeobachtungsdaten aufgetreten sind, und das RR vergleicht die HIV-Infektionsrate in der PrEP-Gruppe mit der Kontrollgruppe. Die HIV-Infektionsrate (pro Personenjahr) wurde dem HIV-Infektionsrisiko vorgezogen, da die Rate sowohl die Anzahl der Teilnehmer als auch die Dauer der Nachbeobachtung berücksichtigt und somit Vergleiche zwischen Studien ermöglicht, die sich in Bezug auf die Studiendauer erheblich unterscheiden können. Die absolute Raten-Differenz (RD) der HIV-Infektion wurde ebenfalls für jede Population geschätzt; in diesem Fall stellte die RD die tatsächliche Differenz in der beobachteten HIV-Rate zwischen PrEP- und Kontrollgruppen pro Personenjahr der Nachbeobachtungsdaten dar.

Es wurde eine modifizierte Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt (und nicht eine Analyse nach Protokoll); daher war die Wirksamkeit eine Funktion sowohl der Wirksamkeit des Medikaments selbst als auch der Adhärenz. Dies wurde gemacht um nicht erkannte HIV-Infektionen bei der Aufnahme in die Studie zu berücksichtigen.

Eine Übersicht über die Resultate findet sich in Tabelle 2. Im Folgenden werden zu den einzelnen Personengruppen die Resultate zusammengefasst.

HIV-Infektion

MSM

An sechs Studien nahmen MSM teil. Eine Meta-Analyse aller Studien ergab eine RR von 0.25 [95% KI 0.1;0.61], was auf eine 75%ige Verringerung der HIV-Infektionsrate hinweist. Die geschätzte absolute RD betrug -0.03 [95% KI -0.01;-0.05], entsprechend einer 3% niedrigeren HIV-Infektionsrate pro Personenjahr der Nachbeobachtung.

Bei einer Stratifizierung nach Adhärenz ($\geq 80\%$ vs. $< 80\%$) wurde die Heterogenität eliminiert (I^2 von 52% auf 0% reduziert)¹¹. Am wirksamsten war die PrEP erwartungsgemäss in Studien mit hoher Adhärenz ($\geq 80\%$), wo die HIV-Infektionsrate um 86% gesenkt wurde (RR 0.14 [95% KI 0.06;0.35]; RD -0.06 [95% KI -0.04;-0.09], $I^2=0\%$, n=3 Studien).

Von den drei Studien mit hoher Adhärenz war eine Studie klein und meldete aufgrund weniger Ereignisse nicht signifikante Ergebnisse. Von den verbleibenden zwei Studien untersuchte eine die tägliche PrEP-Anwendung und die andere die PrEP bei Bedarf. Beide Studien berichteten über eine identische Wirksamkeit (PROUD-Studie: RR 0.14 [95% KI 0.04;0.47], IPERGAY-Studie: RR 0.14 [95% KI 0.03;0.6]).

Bei einer Adhärenz von weniger als 80% wurde die Erwerbsrate um 45% reduziert (RR 0.55 [95% KI 0.37;0.81], RD -0.01 [95% KI -0.00;-0.02], $I^2=0\%$, n=3 Studien).

Serodiskordante Paare

In allen drei Studien, an denen serodiskordante heterosexuelle Paare teilnahmen, erhielt der HIV-infizierte Partner keine antiretrovirale Therapie. Einzelheiten zur CD4-Zahl (eine Art von Zellen, die von HIV infiziert werden) oder zur Viruslast der HIV-infizierten Partner wurden nicht berichtet.

Zwei Studien untersuchten die Wirkung der täglichen oralen PrEP im Vergleich zu Placebo. Insgesamt wurden 4'819 Paare eingeschlossen, und die seronegative Person war in der Mehrzahl der Fälle ($>60\%$) männlich. Die Studie von Baeten et al bestand aus drei Armen: TDF/FTC (n=1'568 Teilnehmer), TDF allein (n=1'572 Teilnehmer) und Placebo (n=1'568 Teilnehmer). TDF/FTC führte zu einer 75%igen Verringerung der Rate (RR 0.25 [95% KI 0.14;0.46], RD -0.01 [95% KI -0.01;-0.02]), und TDF allein führte zu einer 67%igen Verringerung der Rate (RR 0.33 [95% KI 0.19;0.56]; RD -0.01 [95% KI -0.01;-0.02]). In einer Fortsetzung dieser Studie wurde TDF/FTC mit TDF allein verglichen: Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Heterosexuelle Frauen und Männer

Von den fünf Studien mit heterosexuellen Teilnehmern waren vier placebokontrolliert und eine Studie verglich verschiedene Medikamentenschemata. An vier Studien nahmen nur Frauen teil und an einer Studie nahmen sowohl Männer als auch Frauen teil. Alle Studien wurden in einem Kontext mit hoher HIV-Prävalenz durchgeführt (Länder in Afrika südlich der Sahara). Eine Metaanalyse der vier placebokontrollierten Studien ergab keine statistisch signifikante Verringerung des HIV-Erwerbs (RR 0.77 [95% KI 0.46;1.29], $I^2=66\%$). In der einzigen Studie mit hoher Adhärenz wurde eine Ratenreduzierung von 61% festgestellt (RR 0.39 [95% KI 0.18;0.83], RD -0.02 [95% KI -0.01;-0.04]). Dies war die einzige Studie, an der sowohl Männer als auch Frauen teilnahmen, und als die Ergebnisse getrennt nach Geschlecht analysiert wurden, wurde eine Wirksamkeit nur bei Männern mit einer Ratenreduzierung von 80% festgestellt (RR 0.2 [95% KI 0.04;0.91]). In einer Meta-Analyse von Studien mit geringer Adhärenz war das Ergebnis erwartungsgemäss nicht signifikant (RR 1.03 [95% KI 0.75;1.43], $I^2=21\%$). Eine letzte Studie verglich die tägliche PrEP gegenüber der intermittierenden PrEP. In der Gruppe mit täglicher PrEP traten weniger HIV-Infektionen auf, jedoch ohne Signifikanz.

PWID

Nur eine Studie wurde mit PWID durchgeführt. Täglich oral eingenommenes TDF erwies sich als wirksam und führte zu einer 49%igen Verringerung des HIV-Erwerbs (RR 0.51 [95% KI 0.29;0.92], RD -0.00 [95% KI -0.00;-0.01]). In dieser Studie kann die HIV-Übertragung sexuell oder parenteral erfolgt sein.

Adhärenz

Es wurde eine Metaregressionsanalyse durchgeführt, um die Beziehung zwischen Wirksamkeit und Therapietreue unter Berücksichtigung der Studiengrösse zu untersuchen (Abbildung 1). Die Therapie-

¹¹ Die I^2 -Statistik beschreibt den prozentualen Anteil der Unterschiede zwischen den Studien, der auf Heterogenität und nicht auf Zufall zurückzuführen ist (Higgins, Julian P. T. et al. *Quantifying heterogeneity in a meta-analysis*. Statistics in medicine 2002).

treue wurde in den verschiedenen Studien mit einer Vielzahl von Methoden gemessen. Studien, in denen die Adhärenz nicht durch Plasmamessungen bestätigt wurde, wurden aufgrund von Verzerrungen, die mit anderen Methoden wie Selbstbericht oder Pillenauszahlung verbunden sind, aus den Metaregressionsanalysen ausgeschlossen.

Wirksamkeit (als RRs) und Adhärenz waren stark miteinander verbunden ($p < 0.001$). Eine 10%ige Abnahme der Adhärenz verringert die Wirksamkeit im Durchschnitt um 13 %.

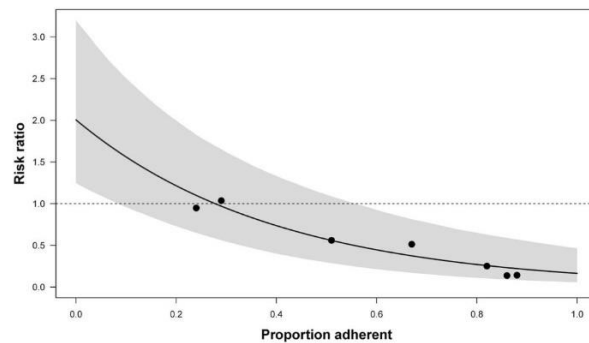


Abbildung 1: Angepasste Metaregressionslinie der Beziehung zwischen der PrEP-Adhärenz auf Studienebene und der Wirksamkeit.

Änderungen im Sexualverhalten

Änderungen des Sexualverhaltens bzw. der Risikokompensation wurden auf verschiedene Weise gemessen, u. a. durch die Verwendung von Kondomen, die Anzahl der Sexualpartner, Änderungen der Infektionsraten mit sexuell übertragbaren Infektionen (STI) und den Konsum von Freizeitdrogen. Aufgrund der unterschiedlichen Angaben zum Sexualverhalten in den einzelnen Studien, einschliesslich unterschiedlicher Definitionen und verschiedener Zeitpunkte, war eine Metaanalyse nicht möglich.

Die Studien zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Verwendung von Kondomen oder der Anzahl der Sexualpartner. Die Studien zeigten entweder insgesamt keine Veränderung in der Kondomnutzung während der Studiendauer ($n=4$ Studien) oder eine Zunahme der Kondomnutzung ($n=4$ Studien). Die meisten Studien zeigten keine Veränderung in der Anzahl der Sexualpartner im Laufe der Zeit ($n=6$ Studien); vier Studien zeigten einen leichten Rückgang in der Anzahl der Sexualpartner und eine Studie zeigte einen Anstieg (die Forscher dieser Studie wiesen auf die Möglichkeit hin, dass die Partner zu Beginn der Studie zu wenig berichtet hatten. Keine Studie berichtete über einen Anstieg von STIs oder einen Unterschied zwischen den Gruppen bei STI-Diagnosen. In der einzigen Studie mit PWID wurde ein Rückgang des intravenösen Drogenkonsums, der gemeinsamen Nutzung von Nadeln und der Anzahl der Sexualpartner im Verlauf der Studie festgestellt.

Tägliche PrEP vs. intermittierende und ereignisbasierte PrEP

Nur eine Studie untersuchte die Wirksamkeit der ereignisbasierten PrEP. Diese Studie meldete eine Ratenreduzierung von 86%, die mit der einzigen vergleichbaren Studie unter täglichen PrEP-Anwendungen identisch ist (beide Studien umfassten eine grosse Stichprobe von MSM und erreichten hohe Adhärenzraten).

Die intermittierende Gabe wurde in 2 afrikanischen Studien mit MSM und Sexarbeiterinnen oder serodiskordanten Paaren untersucht. In der MSM-Studie traten in der Gruppe mit täglicher PrEP weniger HIV-Infektionen auf, jedoch ohne Signifikanz. Die Studie an serodiskordanten Paaren untersuchte lediglich die Adhärenz und berichtete für die intermittierende Gabe und insbesondere für die koitale Gabe (bis 2h nach sexuellem Kontakt 1 Tbl.) eine schlechtere Adhärenz im Vergleich zur täglichen Anwendung.

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse nach Patientenpopulationen

Table 3 GRADE summary of findings: PrEP effectiveness						
Summary of findings table: Effectiveness of PrEP						
Patient or population: HIV prevention in participants at substantial risk						
Intervention: PrEP						
Comparison: no PrEP						
Outcomes	Anticipated absolute effects* [95% CI]		Relative effect, expressed as RRs (95% CI)	Person-years of follow-up (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Rate with no PrEP	Rate with PrEP				
HIV infection: MSM (all clinical trials)	40 per 1000 (4 to 24)	10 per 1000 (4 to 24)	RR 0.25 (0.10 to 0.61)	5103 (6 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High†‡	PrEP is effective in preventing HIV acquisition in MSM with a rate reduction of 75%.
HIV infection: MSM, trials with high (≥80%) adherence	66 per 1000 (4 to 23)	9 per 1000 (4 to 23)	RR 0.14 (0.06 to 0.35)	960 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	PrEP is highly effective in preventing HIV acquisition in MSM in trials with high adherence (over 80%) with a rate reduction of 86%.
HIV infection: MSM, trials with low (<80%) adherence§	32 per 1000 (12 to 26)	18 per 1000 (12 to 26)	RR 0.55 (0.37 to 0.81)	4143 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	PrEP is effective in preventing HIV acquisition in MSM in trials with low adherence (under 80%) with a rate reduction of 45%.
HIV infection: serodiscordant couples,¶ all clinical trials: two studies with high (≥80%) adherence	20 per 1000 (3 to 9)	5 per 1000 (3 to 9)	RR 0.25 (0.14 to 0.46)	5237 (2 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	PrEP is effective in preventing HIV acquisition in serodiscordant couples with a rate reduction of 75%.
HIV infection: heterosexual transmission, all clinical trials	41 per 1000 (19 to 53)	32 per 1000 (19 to 53)	RR 0.77 (0.46 to 1.29)	6821 (4 RCTs)	⊕⊕○○ Low†**	PrEP is not effective in preventing heterosexual HIV transmission (all trials).
HIV infection: heterosexual transmission, trials with high (≥80%) adherence	31 per 1000 (6 to 26)	12 per 1000 (6 to 26)	RR 0.39 (0.18 to 0.83)	1524 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ High	PrEP is effective in preventing heterosexual HIV transmission in heterosexuals in one trial with high (over 80%) adherence. This trial enrolled men and women; note that efficacy was only reported for men.
HIV infection: heterosexual transmission, trials with low (<80%) adherence	45 per 1000 (34 to 64)	46 per 1000 (34 to 64)	RR 1.03 (0.75 to 1.43)	5297 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate**	PrEP is not effective in preventing heterosexual HIV transmission in trials with low adherence. Note that all three trials enrolled heterosexual women.
HIV infection: PWID, all clinical trials: one study with low (<80%) adherence	7 per 1000 (2 to 6)	3 per 1000 (2 to 6)	RR 0.51 (0.29 to 0.92)	9666 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate††	PrEP is effective in preventing HIV transmission in PWID with a rate reduction of 49%.

GRADE Working Group grades of evidence.
 High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
 Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
 Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
 Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.
 *The rate in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed rate in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
 †Downgraded one level for heterogeneity.
 ‡Upgraded one level for large effect (RR <0.5).
 §Note that under alternative methods to account for zero events in one or both arms (beta-binomial), there is greater imprecision and the upper confidence bound crosses the line of no effect.
 ¶In studies that enrolled serodiscordant couples, the HIV-positive individual was not on antiretroviral therapy. All studies relate to serodiscordant heterosexual couples.
 **Downgraded one level for imprecision.
 ††Downgraded one level for indirectness.
 GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; MSM, men who have sex with men; PrEP, pre-exposure prophylaxis; PWID, people who inject drugs; RCT, randomised controlled trial; RR, rate ratio.

Sicherheitsergebnisse

Eine Übersicht über die Resultate findet sich in Tabelle 3. Elf Studien berichteten über Daten zu allgemeinen unerwünschten Ereignissen (AE). Eine Meta-Analyse der placebokontrollierten Studien ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (RR 1.01 [95% KI 0.99;1.03], I²=42%). Beim Vergleich von TDF mit TDF/FTC wurde in einer Studie eine leichte Zunahme der AE in der TDF/FTC-Gruppe festgestellt (RR 1.23 [95% KI 1.03;1.33]) und in einer anderen Studie konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Alle 15 Studien lieferten Daten zu schweren unerwünschten Ereignissen (SAE). Eine Meta-Analyse der placebokontrollierten Studien ergab kein Risikounterschied (RR 0.91 [95% KI 0.74;1.13], I²=67%). In zwei Studien wurde TDF mit TDF/FTC verglichen: In der einen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt, in der anderen wurde eine erhöhte Rate in der TDF/FTC-Gruppe festgestellt (RR 2.48 [95 % KI 1.42;4.33]).

Berichtete Adverse Events (AE)

In mehreren Studien wurde über eine leichte Abnahme der Nierenfunktion bei PrEP-Anwendern berichtet, die sich nach Absetzen der PrEP wieder normalisierte. Wenn die Nierenfunktion beeinträchtigt war, wurde die PrEP mit einer leichten, nicht progressiven und reversiblen Abnahme der Kreatinin-Clearance in Verbindung gebracht. Ein paar Studien fanden auch eine leichte Abnahme der Knochenmineraldichte.

In keiner Studie wurde eine erhöhte Sterblichkeitsrate im Zusammenhang mit der PrEP-Anwendung festgestellt, und von den aufgetretenen Todesfällen wurde keiner als arzneimittelbedingt angesehen.

Mutationen und Resistenzen

Fünf placebokontrollierte Studien lieferten Daten zu HIV-Mutationen bei Patienten, die bei Studienbeginn eine akute HIV-Infektion hatten, welche erst später entdeckt wurde. Insgesamt gab es bei Studienbeginn 44 Serokonversionen, von denen 25 mit dem Studienmedikament und 19 mit Placebo behandelt wurden. Es wurden neun Mutationen festgestellt, acht bei Teilnehmern, die das Studienmedikament erhielten, und eine bei einem Patienten, der Placebo erhielt. Die RR für jede Medikamentenmutation betrug 3.53 ([95% KI 1.18;10.56], I²=0%), was einer RD von 0.57 [95% KI 0.21;0.94] entspricht.

Von den neun Resistenzmutationen bei Studieneinschluss waren sieben für FTC. Die RR für die FTC-Mutation betrug 3.72 ([95% KI 1.23;11.23], I²=0%), was einer RD von 0.6 [95% KI 0.23;0.97] bei denjenigen entspricht, die TDF/FTC erhielten.

Bei den Teilnehmern, die nach der Randomisierung eine Serokonversion aufwiesen, war die Entwicklung resistenter Mutationen ungewöhnlich. In den 551 Serokonversionen wurden nur sieben Resistenzmutationen festgestellt: davon wurden eine TDF-Mutation (k65n, eine seltene TDF-Resistenzmutation) in einem reinen TDF-Arm und sechs FTC-Mutationen festgestellt.

Tabelle 3: Sicherheitsergebnisse

Table 4 GRADE summary of findings: safety of PrEP						
Summary of findings table: Safety of PrEP						
Patient or population: HIV prevention in participants at substantial risk. Intervention: PrEP. Comparison: no PrEP						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Person-years of follow-up (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Rate with no PrEP	Rate with PrEP				
Safety outcome: any adverse event	776 per 1000	784 per 1000 (768 to 799)	RR 1.01 (0.99 to 1.03)	17 358 (10 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	Adverse events do not occur more commonly in patients taking PrEP compared with placebo. Adverse events were common in trials (78% of patients reporting 'any' event).
Safety outcome: serious adverse events	81 per 1000	73 per 1000 (60 to 91)	RR 0.91 (0.74 to 1.13)	17 778 (12 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ High	Serious adverse events do not occur more commonly in patients taking PrEP compared with placebo. Serious adverse events occurred in 7% of patients in trials but most were not drug related.
Safety outcome: deaths	13 per 1000	10 per 1000 (8 to 15)	RR 0.83 (0.60 to 1.15)	12 720 (11 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate†	Deaths did not occur more commonly in people taking PrEP compared with placebo in trials. No deaths were related to PrEP.
Safety outcome: drug resistance mutations in patients with acute HIV at enrolment	53 per 1000	186 per 1000 (62 to 556)	RR 3.53 (1.18 to 10.56)	44 (5 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate†	Patients randomised to receive PrEP who had acute HIV at enrolment were at increased risk of developing resistance mutations to the study drug. Most conferred resistance to emtricitabine.

Note that only a minority of studies tested for viral drug resistance mutations.
 GRADE Working Group grades of evidence.
 High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
 Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
 Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
 Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.
 *The rate in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed rate in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
 †Imprecision was detected due to few observations.
 GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; PrEP, pre-exposure prophylaxis; RCT, randomised controlled trial; RR, rate ratio.

Studie 2 – Mayer, Kenneth H. et al. *Emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV pre-exposure prophylaxis (DISCOVER): primary results from a randomised, double-blind, multicentre, active-controlled, phase 3, non-inferiority trial.* Lancet (London, England) 2020; 396 (10246): 239–254

und

Ogbuagu, Onyema et al. *Long-term safety and efficacy of emtricitabine and tenofovir alafenamide vs emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for HIV-1 pre-exposure prophylaxis: week 96 results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* The lancet. HIV 2021; 8 (7): e397-e407

Study IDs: NCT02842086, GS-US-412-2055, DISCOVER

Design

Randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische (Europa und Nordamerika), Phase III, non-inferiority-Studie.

Untersucht wurden zwei verschiedene Arten der oralen tenofovirhaltigen PrEP, TAF/FTC gegenüber TDF/FTC bei MSM mit hohem Risiko für eine HIV-Infektion verglichen (1% waren Transgender-Frauen, die Sex mit Männern haben).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit nach 96 Wochen werden im Folgenden zusammengefasst.

Intervention

5'399 Teilnehmer wurden zu TAF (200 mg) / FTC (25 mg) Tabletten täglich (n=2'700) und zu TDF (300 mg) / FTC (200 mg) Tabletten täglich (n=2'699) randomisiert.

4'257 Teilnehmer schlossen in Woche 96 ab (78,8%).

Einschlusskriterien

- negative HIV-Antikörpertests der dritten Generation oder HIV-1-Antigen-Antikörpertests der vierten Generation beim Screening und zu Beginn der Studie,

- entweder kondomloser Analsex mit mindestens zwei Partnern in den letzten 12 Wochen oder Syphilis, rektale Gonorrhö oder rektale Chlamydien in den letzten 24 Wochen
- Die frühere oder derzeitige Verwendung von FTC und TDF für die PrEP war zulässig.

Ausschlusskriterien

- Verdächtige oder bekannte aktive schwere Infektion (die Bestimmung der Schwere lag im Ermessen des jeweiligen Prüfers),
- akute Hepatitis-A-, -B- oder -C-Infektion,
- chronische Hepatitis-B-Infektion,
- Osteoporose oder Fragilitätsfrakturen in der Vorgeschichte,
- eingeschränkte Nierenfunktion, definiert durch eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach der Cockcroft-Gault-Formel (eGFR_{CG}) von weniger als 60 ml/min

Studienpopulation

Tabelle 4: Wichtigste Charakteristika der Studienpopulation (adaptiert von Mayer, Kenneth H. et al. 2020)

	FTC/TAF (n=2'694)	FTC/TDF (n=2'693)
medianes Alter (IQR) [J]	34 (28–43)	34 (28–44)
Race [%]		
White	84	84
Black and mixed black	9	9
Hispanic or Latinx ethnicity	24	25
Gender [%]		
Transgender women who have sex with men	2	1
Cisgender MSM	98	99
Sexual orientation [%]		
Gay	92	91
Straight	1	1
Bisexual	6	8
Other	1	<1
Sexually transmitted infections by laboratory test at baseline visit		
Rectal gonorrhoea [n/N (%)]	123/2668 (5)	113/2669 (4)
Rectal chlamydia [n/N (%)]	199/2669 (7)	189/2670 (7)
Syphilis [%]	<1	<1
Self-reported HIV risk factors		
≥2 receptive condomless anal sex partners in past 12 w [n/N (%)]	1616/2602 (62)	1569/2597 (60)
History of rectal gonorrhoea in past 24 w [%]	10	10
History of rectal chlamydia in past 24 w [%]	13	12
History of syphilis in past 24 w [%]	9	10
Recreational drug use in past 12 w [n/N (%)]	1785/2680 (67)	1786/2677 (67)
Binge drinking ¹² [n/N (%)]	618/2657 (23)	599/2680 (22)
Taking FTC and TDF for PrEP at baseline [%]	17	16

Wirksamkeitsergebnisse

HIV-Infektion (Primärer Endpunkt)

Die Studie ergab, dass die tägliche TAF-Gruppe der täglichen TDF-Gruppe in Bezug auf die HIV-Prävention nicht unterlegen war. Nach 96 Wochen Nachbeobachtung gab es acht HIV-Infektionen bei Teilnehmern, die TAF/FTC erhalten hatten (0.16 Infektionen pro 100 Personenjahre [95% KI 0.07;0.31]) und 15 bei Teilnehmern, die TDF/FTC erhalten hatten (0.30 Infektionen pro 100 Personenjahre [0.17;0.49]). TAF/FTC war TDF/FTC bei der HIV-Prävention weiterhin nicht unterlegen (HIV-Inzidenzratenverhältnis, IRR 0.54 [95% KI 0.23;1.26]).

Adhärenz

78-82% der Teilnehmer gaben an, die Studienmedikation bei allen Studienbesuchen zu mehr als 95% einzunehmen. Die mediane Adhärenz lag in Woche 96 in beiden Studiengruppen bei 98% (IQR¹³ 93-100%). Die objektive Therapietreue wurde durch die Analyse von Trockenblut (DBS) bis zum primären Endpunkt gemessen. Bei jedem Besuch wiesen 84-96 % der Teilnehmer in beiden Gruppen Tenofosvir-Diphosphat-Konzentrationen auf, die der Einnahme von mindestens vier Tabletten pro Woche entsprachen.

¹² consumption of ≥6 on one or more occasion occurring at least once per month

¹³ IQR: Interquartilabstand: Mass für Streuung; Breite des Intervalls, in dem die mittleren 50% der Stichprobenelemente liegen (Quelle: Wikipedia)

STI-Raten

Die STI-Raten waren in beiden Gruppen ähnlich (21 Fälle bzw. 20 Fälle pro 100 Personenjahre für rektale Gonorrhoe, 27 Fälle pro 100 Personenjahre für rektale Chlamydien in beiden Gruppen, zehn Fälle bzw. neun Fälle pro 100 Personenjahre für Syphilis).

Sicherheitsergebnisse

AE

Zwischen den Studiengruppen wurden ähnliche Raten an AE beobachtet (94%). Die meisten waren vom Schweregrad 1 (leicht) oder 2 (mittelschwer), und die häufigsten waren bakterielle sexuell übertragbare Infektionen. AE im Zusammenhang mit dem Studienmedikament traten bei 564 (21%) Teilnehmern in der TAF/FTC-Gruppe und 654 (24%) in der TDF/FTC-Gruppe auf. 9% der Teilnehmer in jeder Gruppe (246 in der TAF/FTC-Gruppe und 240 in der TDF/FTC-Gruppe) hatten Laboranomalien des Grades 3 oder höher.

SAE

Auch die Inzidenz der SAE war zwischen den Gruppen ähnlich (202 (7%) in der TAF/FTC-Gruppe gegenüber 186 (7%) in der TDF/FTC-Gruppe). SAE die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden, waren selten (drei (<1%) Personen in der TAF/FTC-Gruppe und fünf (1 %) in der TDF/FTC-Gruppe).

Studienabbruch aufgrund von AE

Die Häufigkeit von AE, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie führten, war gering und in beiden Gruppen ähnlich: 40 (1 %) Teilnehmer in der TAF/FTC-Gruppe und 51 (2 %) in der TDF/FTC-Gruppe.

Morbidität

In Woche 96 trat in beiden Gruppen der gleiche Prozentsatz an Todesfällen auf: 3 (<1%) in der TAF/FTC-Gruppe gegenüber 2 (<1%) in der TDF/FTC-Gruppe.

Ausgewählte AE

Bei einer medianen Exposition von 120 Wochen wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

In Woche 96 zeigte TAF/FTC eine Überlegenheit gegenüber TDF/FTC bei 5 der sechs vordefinierten Biomarker für die Knochenmineraldichte und die Nierenfunktion. Studienmedikamentenbedingte Nierenereignisse traten bei 18 (1 %) Teilnehmern in der TAF/FTC-Gruppe und 36 (1 %) Teilnehmern in der TDF/FTC-Gruppe auf. Nierenbedingte AE, die zum Abbruch der Behandlung führten, waren selten; zwei traten in der TAF/FTC-Gruppe und sechs in der TDF/FTC-Gruppe auf.

In jeder Studiengruppe traten bei 60 Teilnehmern Frakturen auf; davon waren eine (2 %) in der TAF/FTC-Gruppe und zwei (3 %) in der TDF/FTC-Gruppe nicht traumatisch (pathologisch).

Die Teilnehmer, die TAF/FTC erhalten hatten, nahmen mehr Gewicht zu (mediane Gewichtszunahme 1,7 kg gegenüber 0,5 kg, $p < 0.0001$).

Sicherheit / Verträglichkeit ¹⁴

Prä-Expositionsprophylaxe

In zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien (iPrEx, Partners PrEP), in denen 2830 nicht HIV-1-infizierte Erwachsene die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovir einmal täglich zur Prä-Expositionsprophylaxe erhielten, wurden keine neuen Nebenwirkungen bei der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil festgestellt. Der Medianwert des Nachbeobachtungszeitraums der Studienteil-

¹⁴ gemäss *Genehmigte Fachinformation* Emtricitabin-Tenofovir-Mepha (Stand 02.11.2022).

nehmer lag bei 71 Wochen bzw. 87 Wochen. Die in der iPrEx-Studie am häufigsten beobachtete Nebenwirkung in der Gruppe, die die Kombination aus Emtricitabin und Tenofovir erhielt, war Kopfschmerz (1%).

[...]

In klinischen Studien mit Personen ohne HIV-1-Infektion wurde eine leichte Verringerung der BMD beobachtet. In einer Studie mit 498 Männern zeigte sich bei Männern, die eine tägliche Prophylaxe mit der Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil erhielten (n=247), im Zeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 24 eine mittlere Veränderung der BMD von – 0,4% bis – 1,0% in Hüfte, Wirbelsäule, Oberschenkelhals und Trochanter im Vergleich zum Placebo (n=251).

Ausgewählte AE

Proximale renale Tubulopathie: Folgende unerwünschte Wirkungen, die in den oben erwähnten Organklassen aufgeführt sind, können als Folge einer proximalen renalen Tubulopathie auftreten: Rhabdomyolyse, Osteomalazie (manifestiert als Knochenschmerzen und selten Mitursache bei Frakturen), Hypokaliämie, Muskelschwäche, Myopathie und Hypophosphatämie. Liegt keine proximale renale Tubulopathie vor, wird kein kausaler Zusammenhang dieser Ereignisse mit der Therapie mit Tenofoviridisoproxil angenommen. In der Regel klingt eine proximale renale Tubulopathie nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxil ab oder verbesserte sich. Allerdings verbesserte sich bei einigen HIV-1 infizierten Patienten trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxil die verringerte Kreatinin-Clearance nicht wieder vollständig. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung (beispielsweise Patienten mit schon bestehenden Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten) besteht ein erhöhtes Risiko, dass es bei ihnen trotz des Absetzens von Tenofoviridisoproxil zu einer unvollständigen Erholung der Nierenfunktion kommt [...].

Laktatazidose: Fälle von Laktatazidose wurden bei der Einnahme von Tenofoviridisoproxil allein oder in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln berichtet. Patienten mit prädisponierenden Faktoren wie einer dekompensierten Lebererkrankung oder Patienten, die Begleitmedikamente erhalten, von denen bekannt ist, dass sie eine Laktatazidose auslösen, haben ein erhöhtes Risiko, während der Tenofoviridisoproxilbehandlung eine schwere Laktatazidose zu bekommen, einschliesslich tödlicher Verläufe.

Medizinische Leitlinien

Die vom BAG konsultierten Guidelines empfehlen generell den Einsatz der HIV-PrEP bei Vorliegen eines hohen Risikos für eine Infektion. Die Einschätzung des Risikos basiert meistens auf dem Vorhandensein von Risikofaktoren. Die Deutsch-Österreichische Leitlinie¹⁵ definiert ein hohes Risiko bei einer HIV-Inzidenz von >3 pro 100 Personenjahren. Allgemein wird eine tägliche oder unter gewissen Bedingungen ereignisbasierte Therapie mit FTC/TDF bevorzugt empfohlen. Im Folgenden werden die Empfehlungen der neuesten Leitlinien zusammengefasst.

SwissPrEPared Recommendations Regarding PrEP Use – The “SwissPrEPared Guidance”

Auf die Empfehlungen der SwissPrEPared Leitlinie werden im Referenzdokument¹⁶ zum Art. 12b KLV referenziert. Diese sind wie folgt zusammengefasst:

Bei Personen folgender Gruppen ist die PrEP zu empfehlen:

Personen, die Gruppen mit hoher HIV-Prävalenz in der Schweiz angehören (cisgender und transgender Männer, die Sex mit Männern haben, sowie transgender Frauen, die Sex mit Männern haben)

UND mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Angabe von Analverkehr (rezeptiv oder insertiv) mit inkonsequentem Gebrauch von Kondomen oder der Absicht, in Zukunft Sex ohne Kondome zu haben

¹⁵ DAIG 24.05.2018 Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Präexpositionsprophylaxe.

¹⁶ (EDI) 31.10.2023 Referenzdokument Art. 12b KLV: HIV-Präexpositionsprophylaxe.

- Eine, in den letzten 12 Monaten diagnostizierte sexuell übertragbare Krankheit (STI), insbesondere Syphilis, rektale Gonorrhoe oder Chlamydiose
- Konsum von sexuell stimulierenden Substanzen, vor allem GHB/GBL1, Methamphetamin, Mephedron oder Ketamin, aber auch andere Substanzen, einschliesslich Alkohol, wenn diese die sexuellen Praktiken und die Verwendung von Kondomen beeinflussen
- Fester Partner / feste Partnerin, welche/r mit HIV lebt und eine nachweisbare Virämie oder mangelhafte Adhärenz an die antiretrovirale Therapie aufweist
- Einnahme einer HIV-Postexposition prophylaxe in den letzten 12 Monaten

Personen, die Gruppen mit niedriger HIV-Prävalenz in der Schweiz angehören (heterosexuelle cisgender Männer und Frauen und heterosexuelle transgender Männer)

UND:

- Fester Partner / feste Partnerin, welche/r mit HIV lebt und eine nachweisbare Virämie oder mangelhafter ART-Adhärenz aufweist und Sex ohne Kondom praktiziert wird.
- Sex ohne Kondom mit Personen aus Gruppen mit höherer HIV-Prävalenz haben (z. B. mit Frauen, die Sex mit bisexuellen Männern haben, oder cisgender Männern, die Sex ohne Kondom mit transgender Sexarbeiterinnen haben, oder mit Sexarbeiterinnen bzw. Sexarbeitern, die aus Ländern mit hoher HIV-Prävalenz stammen).

Bei reisemedizinischer Indikation erfolgt keine Kostenübernahme durch die Versicherung.

Folgende Anwendungsschemas sind empfohlen:

- *Tägliche PrEP: 1 Tablette TDF/FTC pro Tag*
- *Intermittierende oder Gelegenheits-PrEP*

EACS 10.2023 EACS Guidelines Version 12.0

- Recommended in HIV-negative men who have sex with men (MSM) and transgender individuals when condoms are not used consistently with casual partners or with partners with HIV who are not virally suppressed on treatment. A recent STI, use of post-exposure prophylaxis or chem-sex may be markers of increased risk for HIV
- May be considered in HIV-negative heterosexual women and men who are inconsistent in their use of condoms and have multiple sexual partners where some may have untreated or inadequately suppressed HIV infection

Bezüglich des Therapieschemas werden folgende Empfehlungen gemacht:

- The most common drug available is a generic version with 300mg of tenofovir (formulated as disoproxil fumarate/maleate/phosphate) combined with 200mg of emtricitabine (TDF/FTC). In certain countries, TDF is labelled as 245 mg rather than 300 mg to reflect the amount of the prodrug (tenofovir disoproxil) rather than the fumarate salt (tenofovir disoproxil fumarate)
- The effectiveness of daily and on-demand regimens of TDF/FTC has been extensively evaluated in clinical studies in men, but on demand has only been evaluated in pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) studies for the female genital tract (FGT) and not at all for neovaginal/neopenile tissues
- TAF/FTC could be considered, if available, when creatinine clearance or bone mineral density preclude TDF/FTC. TAF/FTC has been evaluated as a daily regimen in comparison to TDF/FTC in men and transgender women. It was non-inferior, with a statistically significant benefit for renal and bone biomarkers
- Long-acting cabotegravir is available on application to compassionate release program, pending EMA approval, for individuals for whom TDF/FTC is contraindicated

Differentiated and simplified pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: update to WHO implementation guidance. (WHO) 2022

Die WHO implementierte 2017¹⁷ folgende Punkte zur HIV-Prävention:

HIV prevention	
1	The correct and consistent use of condoms with condom-compatible lubricants is recommended for all key populations to prevent sexual transmission of HIV and sexually transmitted infections (STIs).
2	Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) containing tenofovir disoproxil fumarate (TDF) should be offered as an additional prevention choice for key populations at substantial risk of HIV infection as part of combination HIV prevention approaches. NEW RECOMMENDATION
3	Post-exposure prophylaxis (PEP) should be available to all eligible people from key populations on a voluntary basis after possible exposure to HIV.
4	Voluntary medical male circumcision (VMMC) is recommended as an additional important strategy for the prevention of heterosexually acquired HIV infection in men, particularly in settings with hyperendemic and generalized HIV epidemics and low prevalence of male circumcision.

Basierend darauf wurden 2022 folgende Empfehlungen spezifiziert:

Key points

Starting, using and stopping oral PrEP

- Oral event-driven PrEP (ED-PrEP) can be used to prevent sexual acquisition of HIV by cisgender men and trans and gender diverse people assigned male at birth who are not taking exogenous estradiol-based hormones.
- Hepatitis B virus (HBV) infection is not a contraindication for ED-PrEP.
- Individuals eligible for oral ED-PrEP can start oral PrEP by taking two doses 2–24 hours prior to potential exposure, regardless of whether they intend to use an oral daily or ED-PrEP dosing regimen, and continue to take one dose per day until two days after the day of the last potential sexual exposure.
- All other individuals should start daily oral PrEP by taking one dose per day for seven days prior to potential exposure to HIV and can stop taking daily PrEP seven days after the last potential exposure.

PrEP and hepatitis B and C

- Individuals at substantial risk of HIV infection may also be at a higher risk for HBV and hepatitis C virus (HCV) infection. PrEP services provide an important opportunity to screen for HBV and HCV infection and provide linkages to care.
- Testing PrEP users for HBV surface antigen (HBsAg) once, at or within one to three months of PrEP initiation, is strongly encouraged where feasible, particularly in highly endemic countries.
- HCV antibody testing is strongly encouraged at or within one to three months of PrEP initiation and every 12 months thereafter where PrEP services are provided to populations at high risk of HCV infection.
- TDF-based daily or event-driven oral PrEP and the dapivirine vaginal ring (DVR) can be safely offered to people with HBV or HCV infection.
- Lack of HBV and HCV testing should not be a barrier to PrEP initiation or use. PrEP can be initiated before HBV and HCV test results are available. HBV or HCV testing are not a requirement for PrEP use (see this section for specific considerations for long-acting injectable cabotegravir (CAB-LA)).

PrEP and kidney function

- Impaired kidney function (estimated glomerular filtration rate [eGFR] <60 mL/min per 1.73 m²) is a contraindication for tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based oral PrEP.
- Measuring kidney function is optional for those aged under 30 years without kidney-related comorbidities. *(Continues on next page)*

UpToDate 12.10.2023 HIV pre-exposure prophylaxis

HIV-PrEP wird analog der anderen Leitlinien bei Patienten mit hohem Risiko für eine HIV-Infektion empfohlen. Dazu wurde folgendes geschätztes Risiko für den Erwerb von HIV nach Expositionsweg deklariert:

Tabelle 5: Geschätzte Risiken für eine HIV-Infektion nach Expositionsweg

Exposure route		Risk per 10,000 exposures to an infected source (risk)
Blood-borne exposure	Blood transfusion	9000 (9/10)
	Needle-sharing injection drug use	67 (1/150)
	Percutaneous needle stick	23 (1/435)
	Mucous membrane exposure to blood (eg, splash to eye)	10 (1/1000)
Sexual exposure	Receptive anal intercourse	138 (1/72)
	Insertive anal intercourse	11 (1/900)
	Receptive penile-vaginal intercourse	8 (1/1250)
	Insertive penile-vaginal intercourse	4 (1/2500)
	Receptive or insertive penile-oral intercourse	0-4
Other	Biting, spitting, throwing body fluids (including semen and saliva), sharing sex toys	Negligible

Sexual risk behaviors

To determine if a patient is at risk of acquiring HIV through sexual transmission, clinicians should assess sexual risk behaviors over the last 6 months.

¹⁷ Policy Brief Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations (WHO) 2017.

Providers should assess the following:

- The HIV status and risk behaviors of the patient's sex partners, if available.
- If the patient is in a monogamous relationship with someone living with HIV, the viral suppression status of the partner.
- If the patient has had condomless penile-anal or penile-vaginal sex with partners other than their main partner.
- The number of sexual partners.
- If the patient has a history of any bacterial STIs.

Drug-using behaviors

To assess a patient's risk for HIV acquisition through parenteral and other drug use, clinicians should ask about their drug use history over the last 6 months. This includes:

- Injecting heroin, fentanyl, cocaine, and/or methamphetamine.
- Sharing needles or equipment.
- Using nonparenteral drugs during sex (particularly methamphetamine).

Vor dem Therapiestart sollten folgende Test / Screenings gemacht werden:

Before initiating PrEP
<p>Determine eligibility*</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Document negative HIV test(s) (typically antigen/antibody test) within one week of starting PrEP medication ▪ Test for acute HIV infection with HIV RNA if patient has symptoms consistent with acute HIV infection or has had a known exposure to HIV in the last 4 weeks ▪ Confirm that patient is at ongoing, high risk for acquiring HIV infection based upon detailed sexual and drug use history and results of STI testing* ▪ Confirm that calculated estimated glomerular filtration rate is ≥ 30 mL/min/1.73 m²¶^Δ
<p>Other tests to determine risks of PrEP</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Screen for HBV[◊] and HCV[§] ▪ Obtain urinalysis in patients with risk factors for renal disease[¥] ▪ Perform DXA scan in patients with, or at high risk for, osteoporosis[‡] ▪ Obtain baseline lipid panel and weight if TAF-FTC is being considered for PrEP[†] ▪ Perform pregnancy testing for patients who could become pregnant
<p>Beginning PrEP medication regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Prescribe 1 tablet of TDF-FTC or TAF-FTC daily^Δ ▪ In general, prescribe no more than a 90-day supply, renewable only after HIV testing confirms that patient remains HIV uninfected ▪ Provide counseling on condoms,** risk reduction for sexual and drug-using behaviors, and PrEP medication adherence

Δ Daily TDF-FTC is our preferred oral regimen for most patients. For men who have sex with men (MSM) without chronic HBV infection, on-demand/event driven PrEP with TDF-FTC (referred to as 2-1-1) is an alternative to daily PrEP. In addition, TAF-FTC is an alternative regimen for MSM and transgender women with renal and bone issues. Refer to the UpToDate topic on PrEP for additional information on regimen selection.

† Although lipid testing and weight are not specifically recommended by guideline panels, in clinical trials, higher rates of triglyceride elevation and weight gain were seen among men taking TAF-FTC compared with those taking TDF-FTC.

** In addition to preventing sexually transmitted infections, condoms should be encouraged until adequate levels of tenofovir are achieved in the rectal and cervicovaginal tissues (eg, 7 days in patients engaging in anal sex and 21 days for women engaging in receptive vaginal sex).

Folgendes Monitoring wird während der PrEP-Therapie empfohlen:

Tabelle 6: Monitoring während der PrEP-Therapie nach UpToDate

What to monitor	Frequency for patients receiving TDF-FTC or TAF-FTC	Frequency for patients receiving cabotegravir LA
▪ Perform an HIV test [¶]	Every 3 months	Every 2 months
▪ Evaluate and support PrEP medication adherence	Every 3 months	Every 2 months
▪ Assess for side effects	Every 3 months	Every 2 months
▪ Assess risk behaviors and provide risk-reduction counseling and condoms	Every 3 months	Every 2 months
▪ Assess pregnancy status for patients who could become pregnant ^Δ	Every 3 months	Every 2 months
▪ Test for STIs among individuals with high-risk sexual behaviors, even if patient is asymptomatic [◊]	MSM and transgender women: Every 3 months All others: Every 6 months	MSM and transgender women: Every 4 months All others: Every 6 months
▪ Serum creatinine	Persons at risk for renal disease ^{§¥} : Every 6 months All others: Every 12 months	Routine monitoring not needed
▪ HCV testing	MSM, transgender women, persons who inject drugs: Every 12 months	MSM, transgender women, persons who inject drugs: Every 12 months
▪ Lipids and weight	Persons on TAF-FTC: Every 12 months	Routine monitoring not needed

§ Discontinue oral PrEP if there is evidence of moderate or severe proximal tubular dysfunction or Fanconi syndrome. In other settings the approach must be individualized. As an example, TDF-FTC should be discontinued in persons whose estimated glomerular filtration rate falls below 60 mL/minute/1.73 m² but switching to TAF-FTC or cabotegravir LA may be reasonable.

¥ The United States CDC states risk factors for renal disease include age 50 and older and/or having an estimated creatinine clearance <90 mL/minute. We also consider

BAG 25.01.2016 Empfehlungen der Eidgenössischen Kommission für sexuelle Gesundheit (EKSG) zur HIV Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) in der Schweiz¹⁸

Empfehlung

Die Schutzwirkung der oralen HIV-Chemoprophylaxe ist – bezogen auf HIV, aber nicht auf andere STI – vergleichbar mit der Schutzwirkung von Kondomen, allerdings zu einem unverhältnismässig höheren Preis und teilweise unbekanntem Langzeitnebenwirkungen. Insofern empfiehlt die EKSG eine orale HIV-Chemoprophylaxe (PrEP) nur für begrenzte Zeiträume und nur für eine kleine Gruppe von Personen mit erheblichem HIV-Risiko, für die der konsistente Gebrauch von Kondomen keine Option darstellt, und die durch die regelmässige prophylaktische Einnahme von HIV-Medikamenten wieder eine angstfreie Sexualität leben können.

Zur ereignisbasierten Dosierung wird folgendes erläutert:

Für MSM mit substantiell erhöhtem HIV-Risiko konnte eine gute Wirksamkeit zwar auch für eine intermittierende Einnahme gezeigt werden (zwei Tabletten TDF/FTC 24 Stunden bis spätestens zwei Stunden vor dem geplanten Sexualkontakt, sowie 24 und 48 Stunden nach der ersten Einnahme) – allerdings war die Häufigkeit der PrEP-Nutzung mit durchschnittlich 15 Tabletten pro Monat sehr hoch, so dass die Wirksamkeit von nur 2 Tabletten vor und nach einem einzelnen Ereignis nicht sicher nachzuweisen ist. Die Autoren der Studie weisen selbst darauf hin, dass die vorteilhaften Studienergebnisse nicht auf Personen übertragen werden können, die eine PrEP nach dem oben genannten Schema seltener einnehmen als viermal im Monat

Folgende Punkte werden zur praktischen Durchführung der Therapie erwähnt:

Praktische Durchführung

Aufklärung des Patienten:

- Kosten und potentielle Nebenwirkungen der PrEP (Knochen, Nieren, siehe Text)
- Bei klinischem Verdacht auf HIV-Primoinfektion sofortige HIV-Diagnostik (HIV-Test der 4. Generation) und vorläufiges Absetzen der PrEP.

Vor dem Verschreiben einer PrEP

- Prüfung und Diskussion der Indikation. Der Patient sollte wirklich ein substantiell erhöhtes HIV-Risiko haben.
- Dokumentierte negative HIV-Serologie mindestens 6 Wochen nach letzter Risikosituation
- Normale Nierenfunktion (Sicherheit von TDF/FTC bei eGFR<50ml/min nicht etabliert)
- Ausschluss Hepatitis-B-Infektion mittels HBsAg und ALT: Bei aktiver Hepatitis-B-Infektion Fortsetzung einer Hepatitis-B-Therapie nach Absetzen der PrEP erwägen
- Weitere Laboruntersuchungen: Serologien auf Hepatitis A, B und C und Syphilis
- Hepatitis-A- und -B-Impfung, falls nicht immun
- Abstriche anal, oral und urethral (vaginal) auf C. trachomatis und N. gonorrhoeae
- Optimierung der Vitamin-D-Zufuhr

Alle drei Monate

- Prüfung und Diskussion der fortbestehenden Indikation.
- HIV-Serologie (HIV-Test der 4. Generation)
- Syphilis-Serologie
- Auf Symptome von Geschlechtskrankheiten achten (anale und genitale Inspektion)
- Abstriche anal, oral und urethral (vaginal) auf C. trachomatis und N. gonorrhoeae
- Evaluierung und Förderung der medikamentösen Adhärenz
- Evaluierung medikamentöser Nebenwirkungen und potentieller Interaktionen

Alle sechs Monate

- Hepatitis-C-Serologie, Transaminasen
- Prüfung der Nierenfunktion (falls nierengesund und keine nephrotoxische Komedikation oder andere nephrologische Risikofaktoren; andernfalls alle drei Monate)

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Aktuell sind keine weiteren Arzneimittel in der Indikation HIV-PrEP zugelassen. Direkte Vergleiche von FTC/TDF liegen jeweils mit FTC/TAF und mit einer TDF-Monotherapie vor. Die drei Therapien zeigten eine ähnliche protektive Wirksamkeit, wobei die TDF-Monotherapie numerisch mehr Inzidente HIV-Infektionen gegenüber der FTC/TDF-Kombination aufwies. Für FTC/TAF wurde eine non-inferiority gegenüber FTC/TDF gezeigt. Die Therapie mit der FTC/TAF-Kombination zeigte weniger renale und

¹⁸ Die EKSG wurde mittlerweile umbenannt: Eidgenössische Kommission für Fragen zu sexuell übertragbaren Infektionen (EKSI)

knochenassoziierte Nebenwirkungen. UpToDate publizierte folgende Vergleichstabelle mit den in den USA zugelassenen Arzneimitteln:

Tabelle 7: Vergleich der in den USA zugelassenen HIV-PrEP-Arzneimitteln. UpToDate 12.10.2023 HIV pre-exposure prophylaxis

	Benefits	Risks	Additional considerations
TDF-FTC	<ul style="list-style-type: none"> Well tolerated. Most studied regimen and can be used in all populations. Can be administered as event-driven therapy for persons who engage only in anal sex (unless they have concurrent chronic HBV infection). 	<ul style="list-style-type: none"> Can result in reduced kidney function. Can result in bone loss. For patients with chronic HBV, they are at risk for flare of their liver disease if therapy is discontinued. 	<ul style="list-style-type: none"> TDF should not be used in persons with an eGFR <60. Patients require monitoring of creatinine on therapy.
TAF-FTC	<ul style="list-style-type: none"> Well tolerated. Less bone and renal toxicity compared with TDF. 	<ul style="list-style-type: none"> Should only be administered as daily therapy. Higher rates of mild triglyceride elevations and weight gain compared with TDF-FTC. Should not be used in those whose main risk for HIV is vaginal (frontal) sex or who inject drugs. Less experience compared with TDF, particularly in certain populations (eg, adolescents). For patients with chronic HBV, they are at risk for flare of their liver disease if therapy is discontinued. 	<ul style="list-style-type: none"> Has not been well studied for PrEP in person: who engage in vaginal (frontal) sex, pregnant persons, or those who inject drugs. There are no data evaluating event-driven dosing in those taking TAF-FTC.
Cabotegravir LA	<ul style="list-style-type: none"> Well tolerated. Administered every other month. Clinical trials suggest efficacy greater than TDF-FTC (possibly related to improved adherence). Can be considered for patients with conditions that are associated with an increased risk of adverse events with TDF-FTC or TAF-FTC (eg, those with reduced kidney function, bone disease)*. 	<ul style="list-style-type: none"> Cabotegravir LA has a long half-life (drug may be detectable in blood for more than a year). An oral agent (TDF-FTC or TAF-FTC) is required for a period of time when discontinuing cabotegravir LA injections to reduce the risk of developing an integrase inhibitor-resistant strain if HIV infection is acquired when cabotegravir levels are suboptimal*. Future HIV treatment options (ie, use of an integrase strand transfer inhibitor) may be limited if HIV infection occurs and resistance to cabotegravir develops. Need to be near a center that administers cabotegravir LA so doses are not missed. Injection site reactions (generally mild). 	<ul style="list-style-type: none"> For those who are concerned about side effects of cabotegravir LA, oral cabotegravir (30 mg once daily) can be administered for a 4-week lead-in period prior to initiating injections. There are only limited data in persons who are pregnant or who desire pregnancy. Cabotegravir LA has not yet been studied in persons who inject drugs.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Es liegt eine hohe Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit der täglichen oralen PrEP mit FTC/TDF bei der Prävention von HIV-Infektionen in einer Reihe von Hochrisikogruppen vor. Die Wirksamkeit wurde zumeist bei MSM getestet, seltener bei serodiskordanten Paaren und in wenigen Studien bei Transgender-Personen, Frauen, Heterosexuellen und PWID. Es wurde eine klare Abhängigkeit der Wirksamkeit zur Adhärenz beobachtet. Studien, welche die anlassbezogene, intermittierende PrEP gegenüber der täglichen Einnahme untersuchten, zeigten eine ähnliche Wirksamkeit in den beiden Behandlungsschemata. Die Datenlage dazu ist jedoch schmal und primär für die MSM-Gruppe vorhanden.

Das Sicherheitsprofil von FTC/TDF bei HIV-infizierten Patienten ist bekannt. FTC/TDF wurde in den Studien im Allgemeinen gut vertragen, und es wurden keine neuen Sicherheitsprobleme im Zusammenhang mit seiner Verwendung als PrEP bei gesunden Probanden festgestellt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Emtricitabin-Tenofovir-Mepha wird in einer Dosisstärke mit 200 mg FTC / 245 mg TDF à 30 Tabletten (entweder verblistert oder in einer Dose) angeboten. Gemäss empfohlener Dosierung nach Fachinformation reicht eine Packung somit für eine PrEP während 30 Tagen.

Unter einer ereignisbasierten Dosierung gemäss verschiedenen Leitlinien (2-1-1-Schema) würde eine Packung für 7 einzelne sexuelle Kontakte reichen.

Zusätzlich zur Einnahme des Arzneimittels müssen diverse Abklärungen vor dem Behandlungsstart stattfinden (HIV-Test, Nieren- und Knochenuntersuchungen) und danach regelmässig wiederholt werden.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Emtricitabin-Tenofovir-Mepha wurde per 31. März 2017 für die Indikation zur Behandlung einer Humanen Immundefizienzvirus (HIV)-1-Infektion als Präparat mit bekanntem Wirkstoff (BWS) ohne Innovation zugelassen. Die Austauschbarkeit von Emtricitabin-Tenofovir-Mepha und TRUVADA wurde mittels einer Bioäquivalenzstudie belegt. Für die Indikationserweiterung Präexpositionsprophylaxe (PrEP) (Männer) erteilte Swissmedic am 07. Februar 2019 die Zulassung als BWS mit Innovation. Mit einer weiteren Indikationserweiterung (verfügt am 25. September 2019) wurden Frauen in die Indikation PrEP eingeschlossen.

Allgemein wurden unter den Aspekten zum Clinical Review bezüglich der PrEP bei Männern und Frauen keine Bedenken geäussert und auch keine speziellen Auflagen gestellt. Im Kurzkomentar zum Clinical Review¹⁹ anerkennt Swissmedic die vorhandene Evidenzlage für die Wirksamkeit von FTC/TDF in der PrEP, weist aber auf folgende Unsicherheiten und Risiken hin:

The submitted studies showed inconsistent findings. One study (FEM-PrEP) was terminated early due to lack of efficacy and in other studies the observed relative reduction of incidence varied widely (~0-85%). In addition, FTC/TDF PrEP may be less effective in women. The studies terminated early due to lack of efficacy and who failed to demonstrate a reduction in incidence of HIV infection were both conducted in women. In addition, in the Partners PrEP and TDF2 studies, numerically lower efficacy was seen in women. It was, however, convincingly demonstrated that adherence had a major impact on efficacy and consistently high efficacy was seen in subsets of subjects with high adherence. The exact magnitude of the preventive effect in men and women remains, however, unclear.

[...]

Although FTC/TDF PrEP is associated with certain risks, the more serious being renal and bone toxicity, most of these risks are well-known and can be adequately managed. The magnitude of the risk of increasing incidence of other STIs due to risk compensation and resistance development in case of PrEP in already infected persons is so far unknown. However, these risks can also largely be addressed by frequent monitoring.

[...] Based on an incidence of 0.3 per 100 person-years in MSM in Switzerland and assuming 90% efficacy of FTC/TDF as PrEP, the NNT for one year to prevent one HIV infection was estimated to be 370. Due to the lower incidence in women, the NNT will be higher in women. Given the potential risks associated with FTC/TDF use, PrEP may, therefore, not be considered an optimal prevention. However, the risks can be adequately managed and the applicant proposed a warning to emphasize the importance of adherence in women to reach protective FTC and TDF concentrations in the body.

Hinsichtlich der Risiken beim off-label use und fehlender medizinischer Kontrolle und den vorhandenen Wirksamkeitsdaten erachtet Swissmedic das Nutzen/Risiko Verhältnis als positiv. Dazu werden folgende Punkte bezüglich der Anwendung von FTC/TDF für die PrEP in der Fachinformation reflektiert:

- Einleitung der Therapie nur durch in der HIV-Behandlung erfahrene Ärzte
- Die Wirksamkeit und Sicherheit eines nicht-täglichen (bei Bedarf) Dosierungsschemas für die Prä-Expositionsprophylaxe wurde nicht belegt und wird nicht empfohlen.

Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion

Die Kombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil ist bei der Prävention einer HIV-1-Infektion nicht immer wirksam. Der Zeitraum bis zum Eintreten des Schutzes nach Beginn der Anwendung der Kombination aus Emtricitabin und Tenofovir ist unbekannt.

Emtricitabin-Tenofovir-Mepha sollte zur Prä-Expositionsprophylaxe nur als Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion im Rahmen weiterer HIV-1-Präventionsmassnahmen angewendet

¹⁹ Swissmedic 20.09.2019 Kurzkomentar Clinical Review - Emtricitabin-Tenofovir-Mepha.

werden (z.B. die regelmässige und korrekte Verwendung eines Kondoms, Kenntnis des HIV-1-Status, alle 3 Monate Untersuchung auf andere sexuell übertragbare Infektionen).

Bedeutung der Adhärenz:

Personen ohne HIV-1-Infektion sollten in regelmässigen Abständen dahingehend beraten werden, dass das empfohlene Emtricitabin-Tenofovir-Mepha-Dosierungsschema strikt einzuhalten ist. Die Wirksamkeit der Kombination Emtricitabin und Tenofovir für die Reduktion des Risikos einer Ansteckung mit HIV-1 ist stark von der Adhärenz abhängig, wie anhand der messbaren Wirkstoffkonzentrationen im Blut gezeigt wurde.

Studien deuten darauf hin, dass dies bei Frauen noch relevanter ist und die Wirksamkeit noch mehr mit einer guten Adhärenz verbunden ist.

EU:

Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Teva wurde Anfang 2017 in den EU-Ländern über das dezentrale Verfahren als Generikum zu TRUVADA zugelassen (NL/H/3432/001).²⁰

Für das Originalpräparat TRUVADA wurde die 2005 zugelassene Indikation der HIV-Therapie um die PrEP-Indikation bei Erwachsenen am 21. Juli 2016 erweitert²¹. Am 14. Dezember 2017 wurde die PrEP-Indikation auf die Anwendung in der Adoleszenz (12-18-Jährige) erweitert.

In der Evaluation für die Indikationserweiterung vom 21. Juli 2017 wird folgendes zur Benefit-Risk-Balance geschrieben:

Ultimately, since it has been concluded that Truvada works if it is taken, it is for subjects and their physicians to discuss to what extent it is acknowledged that adequate preventive measures will not always be applied and to weigh up the benefit of the additional protection that may be afforded by daily oral prophylaxis against the risks of renal and bone effects as well as the lesser and more minor side effects that can occur.

Discussion on the Benefit-Risk Balance

The benefit-risk balance is favourable provided that PrEP use is considered by experienced physicians to be appropriate for individual patients and provided that monitoring of the individual for HIV-1 infection and ADRs of TDF is adequate.

FDA

Die abbreviated new drug application (ANDA) zu Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Teva wurde von der FDA am 08. Juni 2017 aufgrund der Bioäquivalenz gutgeheissen.²²

Für das Originalpräparat TRUVADA wurde die 2004 zugelassene Indikation der HIV-Therapie um die PrEP-Indikation bei Erwachsenen am 16.07.2012 erweitert.²³ 2016 wurde die Indikation auf Jugendliche mit einem Gewicht von mindestens 35 kg angepasst.

Die FDA hat in der Evaluation von TRUVADA²⁴ folgende Hauptrisiken bei der PrEP-Anwendung identifiziert:

The major risks associated with use of TRUVADA for a PrEP indication are 1) breakthrough HIV infection, 2) development of drug resistance, and 3) drug toxicity related to kidney, bone, and hepatic flares in persons infected with hepatitis B virus (HBV).

²⁰ CBG 20.01.2017 Public Assessment Report Emtricitabine/Tenofovirdisoproxil Teva 200/245 mg, film-coated tablets.

²¹ EMA 21.07.2016 Variation Assessment report Truvada.

²² FDA 08.06.2017 ANDA Approval Emtricitabine Tenofovir Disoproxil Fumarate Teva.

²³ FDA 16.07.2012 Truvada Supplement Approval Letter.

²⁴ FDA 12.07.2012 Truvada Supplement Approval Medical Review.

Im Rahmen eines medizinischen Programms (regelmässiges HIV-Testen, Beratung, Erfassen der Nierenfunktion und des Knochenzustands, etc.) sieht die FDA eine positive Benefit-Risk-Balance:

In conclusion, the decision to prescribe TRUVADA for the prevention of sexual acquisition of HIV infection should carefully weigh the individual's risks for acquiring HIV, their understanding of the importance of adherence to medication, and their potential for development of renal or bone toxicity. Education about use of PrEP and behavioral counseling are essential. Baseline evaluation of individuals should include HIV testing, assessment of renal function, serum phosphorous, and assessment for the presence of risk factors for development of renal or bone toxicities. Consideration should also be given to providing the individual with Vitamin D and calcium supplementation. Periodic evaluation during PrEP administration should include regular HIV testing (at least every 3 months) and monitoring for the development of renal dysfunction. DEXA scans prior to and periodically during treatment may be considered for some individuals.

If healthcare providers prescribe and individuals utilize TRUVADA in the manner recommended for PrEP, in combination with other strategies to prevent HIV infection, the individual at high risk may be spared infection with a serious and life-threatening illness that requires lifelong treatment with a three-drug antiretroviral regimen. That regimen, in line with current treatment guidelines for HIV-infected treatment-naïve patients, will almost certainly contain TRUVADA.

Beurteilung durch ausländische Institute

Bezüglich der Spezialität von Mepha, resp. Teva liegen dem BAG keine weiteren ausländischen Beurteilungen vor. Es liegen mittlerweile jedoch diverse Daten und Evaluationen zur HIV-PrEP einiger Länder vor. Im Folgenden werden die Beurteilungen einzelner Länder bezüglich der PrEP-Indikation zusammengefasst.

Laut dem ECDC-Fortschrittsbericht²⁵ (Datenerhebung 2022) ist die PrEP in den Ländern der Europäischen WHO-Region seit 2016 zunehmend über die Gesundheitssysteme vergütet verfügbar. Im Jahr 2022 meldeten 23 von 55 Ländern, dass die PrEP in ihrem Gesundheitssystem erstattet wird, entweder durch eine Versicherung oder durch den öffentlichen Sektor²⁶. Weitere 15 Länder gaben an, dass die generische PrEP verfügbar ist, aber nicht vollständig vom öffentlichen Sektor erstattet wird (z. B. Österreich). Bestimmte Schlüsselgruppen (z. B. Menschen, die Drogen injizieren, Gefangene und Migranten ohne Papiere) haben jedoch in vielen Ländern weiterhin keinen Anspruch auf PrEP.

Deutschland

In Deutschland haben gesetzlich Versicherte, die ein erhebliches Risiko für eine HIV-Infektion haben, seit September 2019 im Rahmen des Terminservice- und Versorgungsgesetzes (§ 20j SGB V) einen Anspruch auf eine HIV-PrEP. Die Einführung der PrEP wird im Rahmen eines vom Bundesministerium für Gesundheit finanzierten und vom Robert Koch-Institut (RKI) geleiteten Forschungsprojekts begleitet und evaluiert (Evaluationsbericht siehe unten). In Deutschland kann die PrEP von Ärzten in HIV-Fachzentren und Ärzten mit Zusatzqualifikation verschrieben werden.

Für den Evaluationsbericht²⁷ haben insgesamt 47 HIV-Zentren in Deutschland Daten zur PrEP-Nutzung von 4'620 Personen im Zeitraum zwischen September 2019 und Dezember 2020 gemeldet. Die

²⁵ ECDC 2023 *Pre-exposure Prophylaxis for HIV prevention in Europe and Central Asia. Monitoring implementation of the Dublin Declaration on Partnership to fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia – 2022 progress report.*

²⁶ Belgium, Bosnia and Herzegovina, Croatia, Denmark, Finland, France, Georgia, Germany, Iceland, Ireland, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Liechtenstein, Luxembourg, Monaco, Northern Macedonia, Norway, Portugal, Slovenia, Spain, Sweden, Ukraine, United Kingdom

²⁷ Schmidt, Daniel et al. *Evaluation der Einführung der HIV-Präexpositionsprophylaxe als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (EvE-PrEP) : Hocheffektiver Schutz vor HIV und keine Zunahme*

Mehrheit dieser Personen war männlich (99.2%), MSM (88.0%) und im Median 38 Jahre alt (IQR 32-45). Die Art der PrEP-Anwendung wurde von 80.9% als tägliche Anwendung und von 18.9% als ereignisgesteuert angegeben.

Die mediane Dauer der PrEP-Exposition betrug 451 Tage (IQR 357-488), was insgesamt 5'132 Personenjahre ergibt. Unter den 4'620 Personen wurden 4 HIV-Infektionen bei MSM im Alter von 26-33 Jahren beobachtet, was einer Inzidenz von 0.087% und einer Inzidenzrate von 0.078/100 Personenjahre (95% KI 0.029-0.208) entspricht. Bei zwei der vier aufgetretenen Infektionen wurde über eine suboptimale Adhärenz berichtet, und im dritten Fall wurden eine suboptimale Adhärenz und eine Resistenz gegen Emtricitabin beobachtet. Eine Infektion wurde wahrscheinlich vor Beginn der PrEP erworben. Insgesamt kommen die Autoren zu dem Schluss, dass die PrEP eine sehr wirksame Methode zur HIV-Prävention ist, und die befürchteten negativen Einflüsse auf die STI-Raten haben sich in dieser Studie bisher nicht bestätigt. Für eine umfassendere Bewertung sind jedoch längere Beobachtungszeiträume erforderlich. Das RKI hat daher die Fortführung des Monitorings der HIV-PrEP-Versorgung in Deutschland ab 2022 im Rahmen des vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten Projekts "Surveillance der HIV-PrEP-Versorgung in Deutschland" (PrEP-Surv) festgelegt.

Im Februar 2023 veröffentlichte das RKI die ersten Ergebnisse der halbjährlichen Befragung einer Auswahl von HIV-Fachzentren, darunter Daten von 14.688 PrEP-Nutzern im Jahr 2021. In dieser Stichprobe wurden 17 neue HIV-Infektionen nach Beginn der PrEP gemeldet, die zumeist auf eine niedrige Adhärenz zurückzuführen waren, insbesondere in Kombination mit der Einnahme auf Abruf oder PrEP-Pausen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass diese Ergebnisse erneut die Wirksamkeit in der Praxis belegen. Das RKI schätzt die Gesamtzahl der PrEP-Nutzer in Deutschland laut Medienberichten derzeit auf mindestens 30.000.

Frankreich

In Frankreich ist die orale PrEP seit Januar 2016 für Personen mit hohem Risiko verfügbar und wird vollständig erstattet. Die Vergütung von TRUVADA für die PrEP wurde per 22. März 2017 für Erwachsene und per 21. November 2018 für Jugendliche ab 15 Jahren entschieden.^{28,29} In einer Studie mit Daten aus dem französischen nationalen Gesundheitsdatensystem, das 99% der in Frankreich lebenden Menschen erfasst, wurde die PrEP seit ihrer Einführung im Januar 2016 bis Mitte 2021 bewertet.³⁰ Insgesamt haben 42'159 Personen mit der PrEP begonnen. 97,5% der PrEP-Nutzer waren Männer, mit einem Durchschnittsalter von 36 Jahren. Nur eine Minderheit (7%) der PrEP-Nutzer war sozioökonomisch benachteiligt. Frauen machten 2,5% der PrEP-Nutzer aus.

Abschliessend betonen die Autoren der Studie die Notwendigkeit weiterer Massnahmen, um den Zugang zur PrEP auf alle potenziellen Nutzniesser auszuweiten, einschliesslich Frauen, sozioökonomisch benachteiligte Menschen und Menschen, die in abgelegenen Gebieten leben, sowie die Adhärenz zu verbessern.

Eine Analyse der Daten von 2'774 Teilnehmern des PrEP-Programms im ersten Jahr der Einführung in Frankreich ergab, dass vier Durchbruchinfektionen gemeldet wurden. Zwei davon waren auf eine geringe Adhärenz zurückzuführen, einer war bereits bei PrEP-Einführung infiziert und einer infizierte sich trotz guter Adhärenz früh nach PrEP-Einführung, wobei eine Infektion vor PrEP-Einführung nicht ausgeschlossen werden kann.³¹

HAS 15.04.2021 Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Prophylaxie (PrEP) du VIH par ténofovir disoproxil / emtricitabine dans le cadre de l'urgence sanitaire

In Frankreich umfasst das PrEP-Management vierteljährliche HIV- und STI-Screenings sowie die Förderung der PrEP-Treue und der Kondombenutzung. PrEP-Rezepte werden für maximal drei Monate ausgestellt, wobei das Medikament monatlich abgegeben wird. Seit Juni 2021 ist die Einführung der

von sexuell übertragbaren Infektionen. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2023.

²⁸ HAS 22.03.2017 *Avis Extension d'indication pour Truvada.*

²⁹ HAS 21.11.2018 *Avis Extension d'indication pour Truvada.*

³⁰ Billioti de Gage, Sophie et al. *Roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis use in France: A nationwide observational study from 2016 to 2021.* The Lancet regional health. Europe 2022.

³¹ Siguier, M. et al. *First year of pre-exposure prophylaxis implementation in France with daily or on-demand tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine.* The Journal of antimicrobial chemotherapy 2019.

PrEP nicht mehr Ärzten mit Erfahrung in der HIV-Behandlung vorbehalten, die in Krankenhäusern oder Zentren für sexuelle Gesundheit praktizieren, sondern wurde auf alle verschreibenden Ärzte, einschliesslich Allgemeinmediziner, ausgeweitet.

In Analogie zu den bereits erwähnten Leitlinien (Kapitel Medizinische Leitlinien) empfiehlt die HAS die PrEP bei hohem Risiko für eine HIV-Infektion mit den folgenden Dosierungsschemas:

Le schéma continu de prévention est le suivant (7) :

- Administration classique
Ténofovir disoproxil / emtricitabine :
 - 1 comprimé par jour tous les jours pendant 30 jours, en mangeant.
 Un délai de 7 jours de prise est recommandé avant le premier rapport sexuel à protéger pour que la PrEP soit considérée comme efficace.
- Administration spécifique : chez l'homme cisgenre², quelle que soit l'orientation sexuelle³, la réalisation d'une dose de charge permet une efficacité dès le premier jour.
Ténofovir disoproxil / emtricitabine :
 - 2 comprimés en une prise le 1er jour, entre 2h à 24h avant le rapport sexuel à protéger,
 - puis 1 comprimé par jour pendant 30 jours.

Le schéma discontinu (hors AMM) correspond à une prise ciblée autour des rapports sexuels à risque. Ce schéma est validé chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (6, 8, 14-16) et peut être proposé également en 2^{ème} intention aux hommes hétérosexuels si le schéma continu recommandé n'est pas accepté.

Ce schéma ne doit pas être utilisé chez les personnes porteuses chroniques de virus de l'hépatite B (6, 8, 10, 11, 14).

Ce schéma n'est pas recommandé chez la femme cisgenre et pour toute autre identité de genre.

Le schéma discontinu est le suivant :

- Ténofovir disoproxil / emtricitabine :
 - 2 comprimés en une prise entre 2h et 24h avant le rapport sexuel à protéger,
 - puis 1 comprimé 24h (+/- 2h) après la 1ère prise,
 - puis 1 comprimé 24h (+/- 2h) après la 2ème prise.

En cas de rapports répétés, poursuivre avec 1 comprimé par jour jusqu'à 2 jours après le dernier rapport sexuel (10).

Ebenfalls wird ein Monitoring während der PrEP empfohlen:

Tabelle 8: Monitoring während der PrEP-Therapie nach HAS

	Bilan	Remarques
A un mois	- Sérologie VIH - Créatininémie/clairance	Test de grossesse non systématique
A 4 mois	- Sérologie VIH - Créatininémie/clairance - Recherche des IST : syphilis, Chlamydia trachomatis et gonocoque - ALAT	- Si clairance ≥ 90 mL/min : créatininémie / clairance annuelle - Si clairance comprise entre 70 et 90 mL/min ou présence de comorbidités rénales, ou âge > 55 ans : créatininémie/clairance tous les 6 mois - Si clairance < 70 mL/min : créatininémie/clairance tous les 3 mois - Test de grossesse non systématique - Sites de dépistages de Chlamydia trachomatis et gonocoque en fonction des pratiques : pharyngé, anal, vaginal ou urinaire
Puis tous les 3 mois*	- Sérologie VIH - Recherche des IST : Chlamydia trachomatis, gonocoque, syphilis - ALAT	Créatininémie /clairance à adapter en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine (cf. suivi à 4 mois)
Tous les ans	- Sérologie VHC** - Protéinurie / créatininurie sur échantillon	

* en cas de faible risque d'exposition, le délai de surveillance des IST peut être élargi à 6 mois

** La sérologie VHC peut être réalisée plus fréquemment en fonction de facteurs de risques spécifiques : usage de drogues à visée sexuelle (SLAM ou Chemsex), pratiques traumatiques (FIST).

Bei Therapiestopp wird folgendes Schema empfohlen:

Arrêt de la PrEP [...]

- *Chez les hommes cisgenres, en schéma discontinu : prendre au minimum 1 comprimé par jour pendant les 2 jours qui suivent le dernier rapport sexuel avant d'interrompre la PrEP.*
- *En schéma continu : continuer à prendre 1 comprimé par jour pendant les 7 jours qui suivent le dernier rapport sexuel avant d'interrompre la PrEP.*
- *Il est recommandé de ne pas arrêter le ténofovir disoproxil sans un avis hépatologique en cas de portage du VHB (risque de réactivation du virus avec hépatite sévère).*
- *En cas d'arrêt ou de pause de la PrEP, il est recommandé de rappeler au patient l'importance de l'utilisation des autres mesures de prévention comme le préservatif.*

Schottland

Schottland führte im Juli 2017 ein nationales PrEP-Programm ein. Der NHS hat Evaluierungsberichte^{32,33} veröffentlicht, in dem Daten aus den ersten beiden Jahren (1. Juli 2017 bis 30. Juni 2019) der Umsetzung vorgestellt werden. Es wurden insgesamt 11'289 PrEP-Verschreibungen registriert, was 3'354 Personen entspricht, die in diesem Zweijahreszeitraum eine oder mehrere PrEP-Verschreibungen erhielten. Seit Januar 2019 haben jeden Monat ca. 100 neue Personen mit der PrEP begonnen. Von den 3'354 Personen, die in den zwei Jahren mindestens einmal PrEP verschrieben bekamen, waren fast alle männlich (99%), und davon waren 98% Männer, die Sex mit Männern haben. 41% der PrEP-Konsumenten waren zum Zeitpunkt ihrer ersten PrEP-Verschreibung zwischen 20 und 29 Jahre alt, und 4% waren jünger als 20 Jahre. Mehr als ein Viertel der PrEP-Nutzer war 50 Jahre und älter. Bis zum Ende des zweiten Jahres hat das PrEP-Programm fast 1'000 Personen ermutigt, die zuvor keine sexuellen Gesundheitsdienste aufgesucht hatten.

Im ersten Jahr des schottischen NHS-PrEP-Programms wurde 1'872 Personen mindestens einmal eine PrEP verschrieben. Davon haben weniger als fünf (1-4) eine HIV-Serokonversion erreicht. Weitere Analysen zeigten jedoch, dass die Medikamentenspiegel zum Zeitpunkt des Verdachts auf eine HIV-Infektion unter dem Schutzniveau lagen. Bezüglich anderer STIs konnten keine endgültigen Schlussfolgerungen gezogen werden. Es wurde ein Anstieg der Zahl der mit Gonorrhoe und Chlamydien diagnostizierten Personen festgestellt; dieser Anstieg könnte jedoch entweder auf eine verbesserte Erkennung, eine tatsächliche Zunahme der Infektionshäufigkeit oder auf eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein.

Expertengutachten

Dem BAG wurde kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

Die HIV-1-Infektion ist eine lebensbedrohliche und schwere Krankheit, die für die öffentliche Gesundheit von grossem Interesse ist. Weltweit sind etwa 36 Millionen Menschen mit HIV-1 infiziert, und in der Schweiz sind schätzungsweise zwischen 13'000-20'000 Personen mit HIV infiziert (Prävalenz ~0,3%).

In der Schweiz zeigt die Zahl der Neuinfektionen wahrscheinlich aufgrund der Präventionspolitik einen rückläufigen Trend. Trotz einer insgesamt niedrigen Inzidenz (4.2/100 000) sind Inzidenz und Prävalenz bei bestimmten Bevölkerungsgruppen wesentlich höher: bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM), einschliesslich Transgender-Personen, bei Personen aus Ländern mit einer generalisierten HIV-Epidemie mit hoher Prävalenz und bei intravenösen Drogenkonsumenten.

Da in der Schweiz und in vielen westeuropäischen Ländern eine qualitativ hochwertige Versorgung und ARV-Behandlung zur Verfügung steht, führt eine HIV-Infektion nicht mehr zwangsläufig zum Tod, sondern ist zu einer chronischen Erkrankung geworden. Dennoch ist die Prävention von HIV-Infektionen von grosser Bedeutung, denn die Folgen sind eine lebenslange Behandlung mit dem Risiko von Nebenwirkungen, langfristige gesundheitliche Beeinträchtigungen und das Risiko einer weiteren Über-

³² Health Protection Scotland 2019 *Implementation of HIV PrEP in Scotland: First Year Report.*

³³ Health Protection Scotland 17.12.2019 *Implementation of HIV PrEP in Scotland: Second Year Report.*

tragung. Trotz der verfügbaren hochwirksamen Präventionsmassnahmen wie Kondome und Behandlung zur Vorbeugung werden immer noch Neuinfektionen festgestellt. Es besteht somit ein Bedarf an zusätzlichen Präventionsmöglichkeiten.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die angebotenen Packungen werden als zweckmässig erachtet.

Die Wirksamkeit der Prävention scheint primär von der Adhärenz und von der Art der Behandlung abzuhängen. Für die nicht-täglichen Interventionen stehen wenig Daten zur Verfügung, weshalb diese in der Fachinformation nicht empfohlen sind. Das Nationale Programm Stop Aids (NAPS) des Bundes hat zum Ziel die HIV, HBV und HCV-Übertragungen bis 2030 zu eliminieren. Dies ist in der provisorischen Version des KLV-Art. 12b Bst. i und dem zugehörigen Referenzdokument gespiegelt:

Art. 12b Bst. i:

Die Versicherung übernimmt die Kosten für folgende Massnahmen zur Prophylaxe von Krankheiten unter folgenden Voraussetzungen:

- 1. Im Rahmen des Programms SwissPrEPared*
- 2. Indikationen gemäss [Referenzdokument des BAG «HIV-Präexpositionsprophylaxe \(HIV-PrEP\)»³⁴ vom 31. Oktober 2023](#).*
Die Leistung umfasst das Arzneimittel und die erforderlichen ärztlichen Konsultationen und Laboranalysen gemäss Referenzdokument des BAG «HIV-Präexpositionsprophylaxe (HIV-PrEP) vom 31. Oktober 2023».
- 3. Die mikrobiologischen Laboranalysen sind nach Pauschalen zu vergüten.*
- 4. Die Leistungspflicht unterliegt der Auflage der Evaluation.*
Bei reisemedizinischer Indikation erfolgt keine Kostenübernahme durch die Versicherung.

Der KLV-Artikel und das zugehörige Referenzdokument wird voraussichtlich per 2026 basierend auf den Ergebnissen des SwissPrEPared-Programms neu evaluiert. Hinsichtlich dessen erachtet das BAG das Kriterium der Zweckmässigkeit als bis Ende 2026 befristet erfüllt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Hauptindikation HIV-PrEP:
- ohne TQV in der Indikation der HIV-Therapie, da es sich um ein Generikum von TRUVADA handelt,
- ohne APV, da EMTRICITABIN-TENOFOVIR-MEPHA im Ausland nicht im Handel ist,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Lactab, 200mg/245mg, DS 30 Stk	Fr. 42.33	Fr. 72.00
Lactab, 200mg/245mg, Blist 30 Stk	Fr. 42.33	Fr. 72.00

- mit einer Limitierung:
*„HIV-1-Infektion (Indikationscode 21222.01)
Vergütung der Behandlung einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral naiven HIV-1-infizierten Erwachsenen über 18 Jahren in Kombination mit einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) oder einem Proteaseinhibitor.*

Befristete Limitierung bis 31.12.2026

Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) (Indikationscode 21222.02)

³⁴ Einsehbar unter <https://www.bag.admin.ch/ref>

Emtricitabin-Tenofovir-Mepha wird in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken für die Prä-Expositionsprophylaxe zur Reduktion des Risikos einer sexuell erworbenen HIV-1-Infektion bei Erwachsenen mit hohem HIV-Risiko angewendet.

Die Verschreibung muss im Rahmen des Artikel 12b Buchstabe i 1 der Krankenpflege-Leistungsverordnung vom 29. September 1995 (KLV; SR 832.112.31) und des aktuellsten zugehörigen Referenzdokumentes stattfinden.

Es werden maximal 13 Packungen pro Jahr vergütet.”

- mit folgenden Auflagen:
 - Sollte die Indikation HIV-PrEP des Originalpräparates TRUVADA in Zukunft ebenfalls in die SL aufgenommen werden, so wird die Wirtschaftlichkeit des vorliegenden Arzneimittels automatisch und sofort nach den Regeln betreffend die Beurteilung der Wirtschaftlichkeit von Generika bei der Aufnahme in die SL neu beurteilt und der Preis wird gegebenenfalls entsprechend angepasst. Preiserhöhungen sind ausgeschlossen.
 - Sollte sich der einheitliche Vertriebsanteil der Vertriebsanteilgruppe von (21222) EMTRICITABIN-TENOFOVIR-MEPHA zum Zeitpunkt der Überprüfung alle 3 Jahre im Jahr 2025 des Originalpräparates TRUVADA ändern, wird dieser ebenfalls für (21222) EMTRICITABIN-TENOFOVIR-MEPHA angepasst werden.
 - Die Erweiterung der Limitierung erfolgt befristet bis am 31. Dezember 2026. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (spätestens 5-6. EAK-Termin 2026) ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung der HIV-PrEP-Indikation von (21222) EMTRICITABIN-TENOFOVIR-MEPHA ab dem 01. Januar 2027 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 31. Dezember 2026.