

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/  
Tenofoviralfenamid (Genvoya<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

### **Modul 3A**

*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,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	77
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	78
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	85
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	85
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	93
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	112
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	119
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	126
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	128
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	129
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	141
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	141
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	148
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	154
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	159
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	166
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	170
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	177
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	177
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	182
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	182
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	200
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	201
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	201
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	207
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	207
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	208

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Vorgehen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfahrensordnung) .....	19
Tabelle 3-2: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel im Anwendungsgebiet .....	26
Tabelle 3-3: Übersicht Klinische Evidenz (Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte) .....	34
Tabelle 3-4: Übersicht über die in den relevanten nationalen und internationalen Leitlinien für die Initialtherapie empfohlenen Substanzen <sup>a</sup> .....	43
Tabelle 3-5: Übersicht über die mit großer Übereinstimmung empfohlenen Substanzen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen .....	47
Tabelle 3-6: Übersicht über die mit großer Übereinstimmung empfohlenen Substanzen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren .....	48
Tabelle 3-7: Übersicht Klinische Evidenz (Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte) .....	48
Tabelle 3-8: Übersicht über die Hinweise zur Therapieumstellung in relevanten Leitlinien ..	56
Tabelle 3-9: Regime der Initialtherapie (Regime mit >2% Verordnungsanteil in der Initialtherapie) .....	68
Tabelle 3-10: Prozentuale Verteilung der Regime, die bei der Umstellung eingesetzt werden .....	71
Tabelle 3-11: Übersicht über die mit großer Übereinstimmung empfohlenen Substanzen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen .....	72
Tabelle 3-12: Übersicht über die mit großer Übereinstimmung empfohlenen Substanzen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren .....	73
Tabelle 3-13: Zweckmäßige Vergleichstherapien für EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen .....	74
Tabelle 3-14: Zweckmäßige Vergleichstherapien für EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren .....	75
Tabelle 3-15: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression .....	86
Tabelle 3-16: Einteilung der HIV-Erkrankung bei Erwachsenen nach der CDC-Klassifikation von 1993 .....	88
Tabelle 3-17: Klinische und Labor-Kategorisierung der CDC-Klassifikation .....	88
Tabelle 3-18: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion .....	90
Tabelle 3-19: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie .....	96
Tabelle 3-20: Alters-assozierte Komorbiditäten bei HIV-Infizierten und nach Alter und Geschlecht gematchten nicht-HIV-Infizierten in einer kanadischen Querschnittsstudie.....	102

Tabelle 3-21: Prävalenz von HIV/AIDS in Deutschland .....	113
Tabelle 3-22: Inzidenz von HIV/AIDS in Deutschland .....	115
Tabelle 3-23: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten in Deutschland.....	115
Tabelle 3-24: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2012 bis 2020.....	118
Tabelle 3-25: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	120
Tabelle 3-26: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	125
Tabelle 3-27: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	126
Tabelle 3-28: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	127
Tabelle 3-29: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	142
Tabelle 3-30: Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten – beispielhafte Auswahl <sup>a</sup> .....	145
Tabelle 3-31: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	147
Tabelle 3-32: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	149
Tabelle 3-33: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	154
Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	160
Tabelle 3-35: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	163
Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	164
Tabelle 3-37: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	167
Tabelle 3-38: Reduktion der Patientenpopulation durch Therapieabbrüche.....	176
Tabelle 3-39: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Genvoya und anderen Arzneimitteln .....	189
Tabelle 3-40: Übersicht der Sicherheitsbedenken.....	201
Tabelle 3-41: Laufende und geplante Studien/ Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung .....	203
Tabelle 3-42: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	204

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion bei Erwachsenen.....	86
Abbildung 2: Forest Plot des Effekts einer Einmal- im Vergleich zu einer Zweimal-Gabe auf die Adhärenzrate .....	106

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
/co	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ACTG	AIDS Clinical Trials Group
AGEhIV	Comorbidity and Aging with HIV
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ART	Antiretrovirale Therapie
ART-CC	Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration
ASHM	Australasian Society for HIV Medicine
AT	As Treated
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
AUC	Area under the Curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZT	Zidovudin (auch: Azidothymidin)
β2MG	Beta-2 Mikroglobulin
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BHIVA	British HIV Association
BID	Zweimal am Tag (Bis in Die)
BMD	Knochendichte (Bone Mineral Density)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
cART	Antiretrovirale Kombinationstherapie
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ClinSurv	Klinische Surveillance der HIV-Krankheit
CMV	Zytomegalie-Virus
COBI	Cobicistat
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CrCl	Kreatinin-Clearance
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CUP	Härtefallprogramm (Compassionate Use Programm)
CYP (CYP3A)	Cytochrom P450 (Cytochrome P450 Isoenzym 3A)
d4T	Stavudin
D:A:D	Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
DDD	Defined Daily Dose
ddI	Didanosin
DHHS	Department of Health and Human Services
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLP	Data-Lock Point
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRV	Darunavir
DSMB	Data Safety Monitoring Board
DTG	Dolutegravir
EACS	Europäische AIDS-Gesellschaft (European AIDS Clinical Society)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR (eGFR <sub>CG</sub> )	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) (eGFR nach Cockcroft-Gault [Kreatinin-Clearance])
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-Stage Renal Disease)
ETV	Etravirin
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High-Density Lipoprotein
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HIVAN	HIV-assoziierte Nephropathie
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HPTN	HIV Prevention Trials Network
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IAS-USA	International Antiviral Society-USA
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor (Strangtransfer-Integrase-Inhibitor)
INR	Internationale Normalisierte Ratio
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LAS	Lymphadenopathiesyndrom (Persistierende generalisierte Lymphadenopathie)
LDL	Low-Density Lipoprotein
LPV	Lopinavir
MATE-1	Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter-1 (Multidrug and Toxin Extrusion Protein-1)
mITT	Modified Intent-to-Treat
mtDNA	Mitochondriale DNA
MVC	Maraviroc
NA-ACCORD	North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design
nDNA	Nukleäre DNA

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NHS	National Health Service
NGC	National Guideline Clearinghouse
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVHB	Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren
NVP	Nevirapin
OAT (OATP1B1/3)	Organischer Anionen-Transporter (OAT Polypeptid 1B1/3)
OBT	Optimierte Hintergrundtherapie (Optimized Background Therapy)
OCT2	Organischer Kationentransporter 2 (Organic Cation Transporter 2)
ÖAG	Österreichische AIDS-Gesellschaft
OHL	Orale Haarleukoplakie
OR	Odds Ratio
OT	On Treatment
OTC	Over the Counter
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PDE-5	Phosphodiesterase-5
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
PSUR	Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
QD	Einmal am Tag (Quaque Die)
RAL	Raltegravir
RAM	Resistenz-assoziierte Mutationen
RBP	Retinol-bindendes Protein
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SQV	Saquinavir

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STR	Single-Tablet-Regime
T-20	Enfuviritid
TAF	Tenofoviralfenamid(fumarat) (entsprechend 10 mg Tenofoviralfenamid)
TB	Tuberkulose
TCA	Trizyklische Antidepressiva
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TDR	Übertragene Medikamentenresistenz (Transmitted Drug Resistance)
TFV	Tenofovir
TPV	Tipranavir
UACR	Urin-Albumin zu Kreatinin-Ratio
UPCR	Urin-Protein zu Kreatinin-Ratio
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
VerfO	Verfahrensordnung
VL	Viruslast
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Genvoya<sup>®</sup> 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 (INI), Emtricitabin (FTC) oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1) [1].

Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis zu den weiteren zu beachtenden Abschnitte 4.2 und 5.1 verzichtet.

Grundsätzlich unterscheidet man in der antiretroviralen Therapie zwei Patientenpopulationen:

- Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten (nicht-vorbehandelte Patienten)
- Patienten, die bereits antiretroviral behandelt werden (vorbehandelte Patienten).

Gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets gibt es für den Einsatz von Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) keine Beschränkung hinsichtlich des Behandlungsstatus, das heißt die Wirkstoffkombination ist sowohl für antiretroviral nicht-vorbehandelte als auch für antiretroviral vorbehandelte Patienten zugelassen. Zudem erfolgt die Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, sodass sich insgesamt vier Teilpopulationen ergeben:

- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene
- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
- Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene
- Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg

EVG/COBI/FTC/TAF kann bis zu einer Kreatinin-Clearance (CrCl) von  $\geq 30$  mL/min eingesetzt werden [1]; die Zulassung umfasst damit auch Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung [2].

#### **Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation**

Für EVG/COBI/FTC/TAF wird als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen folgende Wirkstoffkombination herangezogen:

- Efavirenz (EFV) + FTC + Tenofoviridisoproxil (TDF)

Für die antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg wird folgende Wirkstoffkombination als zVT herangezogen:

- EFV + Abacavir (ABC) + Lamivudin (3TC)

#### **Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation**

Für die antiretroviral vorbehandelten Patienten (Erwachsene und Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die folgende zVT festgelegt:

- 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.

Die Umsetzung und entsprechend die Operationalisierung dieser zVT erfolgt entsprechend des Status der aktuellen Therapie (Vorliegen einer Umstellungsindikation) wie folgt:

- Antiretroviral vorbehandelte Patienten, bei denen eine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt: (Wechsel auf) 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.
- Antiretroviral vorbehandelte Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation – insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen – vorliegt: unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

#### **Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation**

Im Beratungsverfahren gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 16. März 2015 (Beratungsanforderung 2015-B-006) wurde für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF (150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten)

für die Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen folgende zVT festgelegt [3]:

- EFV in Kombination mit FTC + TDF oder ABC + 3TC

Die von Gilead Sciences GmbH (im Folgenden Gilead genannt) vorgeschlagene zVT umfasste für die Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen [4]:

<b>NRTI-Backbone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FTC/TDF (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil)<sup>a</sup></li> <li>• ABC/3TC (Abacavir/Lamivudin)<sup>a</sup></li> </ul>	+	<b>NNRTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV (Efavirenz)</li> <li>• RPV (Ralpivirin)</li> </ul>
			<b>PI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DRV/r (Darunavir/r)</li> <li>• ATV/r (Atazanavir/r)</li> </ul>
			<b>INI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DTG (Dolutegravir)</li> <li>• EVG/co (Elvitegravir/co)<sup>b</sup></li> <li>• RAL (Raltegravir)</li> </ul>
<sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [5] <sup>b</sup> nur als Fixkombination mit FTC/TDF verfügbar /r=Geboostert mit Ritonavir, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor				

Für die Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren wurde folgende zVT festgelegt:

- EFV in Kombination mit ABC + 3TC

Die von Gilead vorgeschlagene zVT umfasste für die Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren [4]:

<b>NRTI-Backbone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FTC/TDF (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil)<sup>a</sup></li> <li>• ABC/3TC (Abacavir/Lamivudin)<sup>a</sup></li> </ul>	+	<b>NNRTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV (Efavirenz)</li> </ul>
			<b>PI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DRV/r (Darunavir/r)</li> <li>• LPV/r (Lopinavir/r)</li> <li>• ATV/r (Atazanavir/r)</li> </ul>
<sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [5] /r=Geboostert mit Ritonavir, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor				

Damit entsprechen die vom G-BA für die beiden antiretroviral nicht-vorbehandelten Teilpopulationen festgelegten zVT jeweils einer der Substanzkombinationen, die von Gilead in den zum Beratungsgespräch vorgelegten Unterlagen vorgeschlagen wurden. Im Dossier wird der Festlegung des G-BA trotz der in Abschnitt 3.1.2 beschriebenen abweichenden Auffassung formal gefolgt.

### Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation

Im Beratungsverfahren gemäß § 8 AM-NutzenV vom 16. März 2015 (Beratungsanforderung 2015-B-006) wurde für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF (150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten) für die beiden Teilpopulationen der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren [3]:

- 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.

Die nachträgliche Ergänzung des Anwendungsgebietes hinsichtlich des Mindestkörpergewichts von 35 kg hat dabei keinen Einfluss auf die bereits festgelegte zVT.

Gemäß des Wortlauts der zVT sind vorbehandelte Patienten mit einer Umstellungsindikation auf eine entsprechend der patientenindividuellen Voraussetzungen zu bestimmende Wechseloption umzustellen, um die Therapie adäquat zu individualisieren. Eine Umstellungsindikation ist dabei konkret definiert als „insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“. Im Umkehrschluss ist bei vorbehandelten Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, eine Umstellung zur zVT-definierten Therapieindividualisierung medizinisch nicht (mehr) zwingend notwendig. Folglich ist bereits die bestehende Therapie adäquat individualisiert und somit entspricht die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie einer individuellen antiretroviralen Therapie und damit der zVT.

Die Umsetzung und Operationalisierung der zVT für vorbehandelte Patienten richtet sich somit nach dem Status der aktuellen Therapie im Hinblick auf das Vorliegen einer Umstellungsindikation [3]:

- Bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen eine Umstellungsindikation vorliegt, ist die zVT der Wechsel auf eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel. Die Wechseloption kann für die jeweiligen Patienten a priori, d. h. vor der Randomisierung, für die individuelle Umstellungsindikation in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, festgelegt werden.
- Bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, ist die zVT die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie.

Veränderungen der antiretroviralen Therapie werden in der klinischen Praxis regelmäßig vorgenommen; als häufige Gründe für die Umstellung einer effektiven antiretroviralen Therapie werden in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien Nebenwirkungen, potentielle Interaktionen und Patientenwunsch nach Therapievereinfachung genannt. Dies bestätigen

Kohorten-Daten, die zudem Aufschluss über die relative Häufigkeit der genannten Gründe geben: Die Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) untersucht die Prognose von bisher nicht behandelten HIV-infizierten Patienten unter initialer antiretroviraler Therapie (n=21.801; Follow-Up: 28 Monate) [6]. Die Gründe für einen Therapiewechsel lagen bei insgesamt 4.999 (23%) der untersuchten Patienten vor: Die Hauptgründe waren Nebenwirkungen (40,3%), Therapievereinfachung (17,0%), Patientenentscheidung (13,8%) und medizinische Gründe (12,5%), während virologisches Versagen selten war (7,9%). Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die aktuell veröffentlichte italienische multizentrische ICONA-Kohorte mit insgesamt 4.052 HIV-infizierten Patienten, die zwischen Januar 2008 und Oktober 2014 auf eine antiretrovirale Therapie neu eingestellt wurden [7]: Hauptgrund für eine Umstellung war die Vereinfachung der Therapie (29%), die primären Umstellungsindikationen waren Nebenwirkungen (21%) und Toxizitäten (19%). Virologisches Versagen war vergleichsweise selten (8%), desgleichen Nicht-Adhärenz (2%). Ähnliche Ergebnisse zur relativen Häufigkeit der Umstellungsgründe zeigten sich in englischen und dänischen Kohorten-Studien [8, 9].

Bei einer Umstellung ist zwischen einem Umstellungsgrund und einer Umstellungsindikation zu differenzieren, insofern ist an dieser Stelle zunächst zu definieren, was eine „Umstellungsindikation“ ist, d. h. ob ein bestimmter Grund für die Umstellung einer antiretroviralen Therapie tatsächlich auch eine Indikation im eigentlichen Sinne darstellt.

Die formale Definition zur Abgrenzung der Patientenpopulationen muss sich dabei maßgeblich an den vorliegenden Entscheidungen des G-BA zu einer Therapieumstellung sowie an themenrelevanten Ausführungen in den Leitlinien orientieren:

Gemäß des Wortlauts der vom G-BA festgelegten zVT für vorbehandelte Patienten stellen insbesondere virologisches Versagen mit etwaiger Resistenzentwicklung und Nebenwirkungen eine Indikation zur Umstellung dar. Des Weiteren beschreibt der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Eviplera<sup>®</sup> (2014-01-01-D-089, [10]) den Wechselwunsch des Patienten aufgrund von aktuellen Nebenwirkungen sowie der Sorge vor Langzeitnebenwirkungen als relevante Gründe für eine Therapieumstellung. Gemäß aktueller Deutsch-Österreichischer Leitlinien [5] können „Änderungen der Therapie durch Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzprobleme, eingetretene oder geplante Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen notwendig werden.“

Hinsichtlich einer Therapievereinfachung mittels Reduktion der Tablettenzahl konstatiert der G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss zu Eviplera<sup>®</sup> (2012-01-15-D-026, [11]) im Hinblick auf den nicht zuerkannten Zusatznutzen für ein Singel-Tablet-Regime (STR) wie folgt: „Die Adhärenz ist eine von zahlreichen Faktoren beeinflusste Größe. Insbesondere von Bedeutung sind dabei die Arzt-Patient-Interaktion, das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen, das Verständnis des Patienten für seine Erkrankung, sowie auch soziale Aspekte. Die Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten ist dabei nicht die maßgebliche Einflussgröße (Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg, DIMDI 2007).“ Daraus lässt sich ableiten, dass die therapievereinfachende Umstellung zur Reduktion der täglichen

Tablettenzahl also auch nicht als Umstellungsindikation zu bewerten ist. Konsistent berücksichtigt der G-BA bei der Festlegung der Kosten der zVT in den Beschlüssen entsprechend auch keine Fixkombinationen oder Formulierungen, die einmal täglich (QD) eingenommen werden, sondern die jeweils günstigste Variante unabhängig von Tablettenzahl oder Dosisfrequenz (die Einzelsubstanzen ABC und generisches 3TC anstelle der verfügbaren Fixkombination aus ABC/3TC, sowie generisches Nevirapin, das zweimal täglich [BID] einzunehmen ist, anstelle der retardierten Nevirapin-Formulierung, die die QD-Gabe ermöglicht) [12, 13]. Tablettenzahl und Dosisfrequenz werden demzufolge als nachrangig, und entsprechend als nicht als zwingend notwendig beurteilt.

Als formal differenzierenden Faktor zwischen einer tatsächlichen Umstellungsindikation und einem Grund für die Umstellung der antiretroviralen Therapie lässt sich aus den vorliegenden Ausführungen die grundsätzliche medizinische Notwendigkeit einer Umstellung aus virologischen oder sicherheitsrelevanten Gründen ableiten.

Dies entspricht im Grundsatz auch der Unterteilung der vorbehandelten Teilpopulationen im Verfahren zu Dolutegravir (DTG) (2014-02-15-D-099, [14, 15]): Hier wird die vorbehandelte Population unterteilt in antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI die erste Therapieoption darstellt, und antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt. Auch hier stellt der Grad der medizinischen Notwendigkeit einer INI-basierten Therapie den differenzierenden Faktor zwischen den Populationen dar: Eine Umstellung auf ein INI-basiertes Regime kann zwar auch dann grundsätzlich sinnvoll sein, wenn der INI eine nachrangige Therapieoption darstellt, medizinisch notwendig ist sie allerdings nicht.

Zusammenfassend lassen sich die Patienten mit und ohne Umstellungsindikation somit formal nach dem Grad der medizinischen Notwendigkeit der Umstellung differenzieren. Bei Vorliegen von Therapieversagen, Nebenwirkungen, Toxizitäten und ihrer Vermeidung, Adhärenzproblemen, potentiellen Interaktionen und Komorbiditäten ist die Umstellung der Therapie medizinisch notwendig und stellt damit eine Indikation dar. Eine Umstellung zur Therapievereinfachung wie die Reduktion von Tablettenzahl oder Dosisfrequenz ist zwar Leitlinien-empfohlen, in der klinischen Praxis häufig und auch grundsätzlich sinnvoll, aber medizinisch nicht zwingend notwendig (nachrangig), und stellt damit auch keine Indikation im eigentlichen Sinne dar.

Die vom G-BA festgelegte zVT sowie die Festlegungen zu deren Umsetzung entsprechen der zVT und deren Umsetzung, die von Gilead in den zum Beratungsgespräch vorgelegten Unterlagen vorgeschlagen wurde [16].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige*

*Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für die Substanzkombination EVG/COBI/FTC/TAF zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem HIV-1 infiziert sind und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen, fand am 16. März 2015 das Beratungsgespräch zur Festlegung der zVT für die verschiedenen Teilpopulationen statt.

### **Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation**

Zusammenfassend werden vom pharmazeutischen Unternehmer folgende Wirkstoffkombinationen als zVT für das oben genannte Anwendungsgebiet herangezogen:

#### ***Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene:***

- EFV + FTC + TDF

#### ***Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg:***

- EFV + ABC + 3TC

Für die Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg entspricht die vom G-BA festgelegte zVT jeweils einer der von Gilead im Rahmen der Unterlagen des Beratungsgespräch eingereichten und im nachfolgenden dargestellten Therapien.

Der Festlegung der jeweiligen zVT durch den G-BA wird formal grundsätzlich gefolgt und entsprechend werden in Abschnitt 3.3 und in Modul 4 nur Angaben und Daten zu diesen zVT dargestellt. Dessen ungeachtet bildet die vom G-BA festgelegte zVT für die nicht-vorbehandelten Patienten (Erwachsene und Jugendliche von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) aber nur jeweils eine der gleichberechtigt Leitlinien-empfohlenen und im klinischen Versorgungsalltag relevanten Therapien ab, daher werden im Folgenden noch die weiteren relevanten zVT für diese Population beschrieben.

### **Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation**

#### ***Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg:***

Für die Population der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg im identischen

Anwendungsgebiet entspricht die vom G-BA festgelegte zVT den eingereichten Unterlagen von Gilead zum Beratungsgespräch und den Ausarbeitungen im Dossier:

- 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.

Die Umsetzung der zVT richtet sich nach dem Status der aktuellen Therapie, konkret der Fragestellung, ob eine Umstellungsindikation vorliegt.

Vorbehandelte Patienten mit einer Umstellungsindikation sind auf eine entsprechend der patientenindividuellen Voraussetzungen zu bestimmende Wechseloption umzustellen, um die Therapie der Vorgabe folgend zu individualisieren. Eine Umstellungsindikation ist dabei definiert als „insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“. Bei vorbehandelten Patienten, bei denen zwar ein Grund, aber keine Indikation für eine Umstellung vorliegt, ist ein Therapiewechsel zur Individualisierung der Behandlung also nicht notwendig – folglich ist in diesem Fall die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie die adäquate Umsetzung der festgelegten zVT.

### Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3-1: Vorgehen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfahrensordnung)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<b>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid</b> <u>Indikation:</u> <b>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.</b>	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO	
1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Abschnitt A: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapieoptionen im Anwendungsgebiet (unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus für die jeweiligen Populationen) einschließlich</li> <li>• Tabelle 3-2: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel im Anwendungsgebiet</li> </ul> <u>Erwachsene:</u> <b>Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abacavir</li> <li>• Abacavir/ Lamivudin</li> <li>• Didanosin</li> </ul>

<b>I. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid</b>	
<b>Indikation:</b>	
<p><b>Genvoya®</b> wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen.</p>	
<b>Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emtricitabin</li> <li>• Lamivudin</li> <li>• Stavudin</li> <li>• Tenofoviridisoproxil</li> <li>• Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil</li> <li>• Zidovudin</li> <li>• Zidovudin/ Lamivudin</li> <li>• Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir</li> </ul> <p><b>Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efavirenz</li> <li>• Nevirapin</li> <li>• Rilpivirin (nur nicht-vorbehandelte Teilpopulation und Patienten mit Ausgangsviruslast <math>\leq 100.000</math> Kopien/mL)</li> <li>• Etravirin (nur vorbehandelte Teilpopulation)</li> </ul> <p><b>Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)/ Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Patienten mit Ausgangsviruslast <math>\leq 100.000</math> Kopien/mL)</li> <li>• Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (nur vorbehandelte Teilpopulation)</li> </ul> <p><b>Protease-Inhibitoren (PI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atazanavir</li> <li>• Darunavir</li> <li>• Fosamprenavir</li> <li>• Indinavir</li> <li>• Lopinavir/ Ritonavir</li> <li>• Nelfinavir (zugelassen, aber nicht mehr verfügbar)</li> <li>• Ritonavir</li> <li>• Saquinavir</li> <li>• Tipranavir (nur vorbehandelte Teilpopulation)</li> </ul> <p><b>Integrase-Inhibitoren (INI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raltegravir</li> <li>• Dolutegravir</li> </ul> <p><b>Integrase-Inhibitoren (INI)/ Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil</li> <li>• Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin</li> </ul>

<b>I. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid</b>	
<b>Indikation:</b>	
<p>Genvoya® wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen.</p>	
<b>Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO</b>	
	<p><b>Entry-Inhibitoren</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maraviroc (CCR5-Antagonist) (nur vorbehandelte Teilpopulation)</li> <li>• Enfuvirtid (Fusionsinhibitor) (nur vorbehandelte Teilpopulation)</li> </ul> <p><b>Jugendliche ab 12 Jahre:</b></p> <p><b>Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abacavir</li> <li>• Abacavir/ Lamivudin</li> <li>• Didanosin</li> <li>• Emtricitabin</li> <li>• Lamivudin</li> <li>• Stavudin</li> <li>• Tenofovirdisoproxil</li> <li>• Zidovudin</li> <li>• Zidovudin/ Lamivudin</li> </ul> <p><b>Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efavirenz</li> <li>• Nevirapin</li> </ul> <p><b>Protease-Inhibitoren (PI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atazanavir</li> <li>• Darunavir</li> <li>• Fosamprenavir</li> <li>• Indinavir</li> <li>• Lopinavir/ Ritonavir</li> <li>• Nelfinavir (zugelassen, aber nicht mehr verfügbar)</li> <li>• Ritonavir</li> </ul> <p><b>Integrase-Inhibitoren (INI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raltegravir</li> <li>• Dolutegravir</li> </ul> <p><b>Integrase-Inhibitoren (INI)/ Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin</li> </ul>
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Frage kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenkasse (GKV) erbringbar sein.	Nicht angezeigt

<b>I. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid</b>	
<b>Indikation:</b>	
<b>Genvoya<sup>®</sup> 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.</b>	
<b>Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO</b>	
<p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittel-Anwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlung herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen bereits festgestellt ist</p>	<p><b>Erwachsene:</b></p> <p>Für die Population der antiretroviral <u>nicht-vorbehandelten</u> Erwachsenen liegen fünf abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren vor:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. G-BA Beschlüsse vom 5. Juli 2012 [17, 18] <ul style="list-style-type: none"> <li>– Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera<sup>®</sup>): antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit Viruslast von HIV-1-RNA-Kopien/mL <math>\leq 100.000</math> Kopien/mL</li> <li>– Rilpivirin (Edurant<sup>®</sup>): antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/mL (in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln)</li> </ul> </li> <li>2. G-BA Beschluss vom 5. Dezember 2013 [12] <ul style="list-style-type: none"> <li>– Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Stribild<sup>®</sup>): Erwachsene im Alter von 18 Jahren und darüber, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild<sup>®</sup> assoziiert sind</li> </ul> </li> <li>3. G-BA Beschluss vom 7. August 2014 [14] <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dolutegravir (Tivicay<sup>®</sup>): in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren</li> </ul> </li> <li>4. G-BA Beschluss vom 19. März 2015 [13] <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq<sup>®</sup>): Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen</li> </ul> </li> </ol> <p>Ad 1.: In den abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu der Wirkstoffkombination Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera<sup>®</sup>) und dem Einzelwirkstoff Rilpivirin (Edurant<sup>®</sup>) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 5. Juli 2012 jeweils einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Ad 2.: In dem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu der Wirkstoffkombination Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Stribild<sup>®</sup>) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 5. Dezember 2013 keinen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Ad 3.: In dem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Dolutegravir (Tivicay<sup>®</sup>) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 7. August 2014 für die Patientenpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen einen Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</p>

<b>I. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid</b>	
<b><u>Indikation:</u></b>	
<b>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.</b>	
<b>Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO</b>	
	<p>festgestellt.</p> <p>Ad 4: In dem abgeschlossenen Bewertungsverfahren zu Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq®) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 19. März 2015 für die Patientenpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Für die Population der antiretroviral <u>vorbehandelten</u> Erwachsenen liegen vier abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren vor:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. G-BA Beschluss vom 5. Dezember 2013 [12] <ul style="list-style-type: none"> <li>– Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Stribild®): Erwachsene im Alter von 18 Jahren und darüber, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind</li> </ul> </li> <li>2. G-BA Beschluss vom 19. Juni 2014 [19] <ul style="list-style-type: none"> <li>– Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera®): Erwachsene Patienten mit Viruslast von HIV-1-RNA-Kopien/mL ≤100.000 Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind</li> </ul> </li> <li>3. G-BA Beschluss vom 7. August 2014 [14] <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dolutegravir (Tivicay®): in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren</li> </ul> </li> <li>4. G-BA Beschluss vom 19. März 2015 [13] <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq®): Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen</li> </ul> </li> </ol> <p>Ad 1.: In dem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu der Wirkstoffkombination Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Stribild®) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 5. Dezember 2013 keinen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Ad 2.: In dem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu der Zulassungserweiterung der Wirkstoffkombination Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) auf vorbehandelte Patienten hat der G-BA in seinem Beschluss vom 19. Juni 2014 keinen Zusatznutzen festgestellt.</p>

<b>I. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid</b>	
<b><u>Indikation:</u></b>	
<b>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.</b>	
<b>Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO</b>	
	<p>Ad 3.: In dem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Dolutegravir (Tivicay®) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 7. August 2014 für die Patientenpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Für antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt, hat der G-BA keinen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Ad 4: In dem abgeschlossenen Bewertungsverfahren zu Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq®) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 19. März 2015 für die Patientenpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen, für die eine Kombinationsbehandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, keinen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p><b><u>Jugendliche ab 12 Jahre:</u></b></p> <p>Für die Population der antiretroviral <u>nicht-vorbehandelten</u> Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren liegen zwei abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren vor:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. G-BA Beschluss vom 7. August 2014 [14] <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dolutegravir (Tivicay®): in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren</li> </ul> </li> <li>2. G-BA Beschluss vom 19. März 2015 [13] <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq®): Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen</li> </ul> </li> </ol> <p>Ad 1.: In dem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Dolutegravir (Tivicay®) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 7. August 2014 für die Patientenpopulation der nicht-vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren keinen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Ad 2.: In dem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq®) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 19. März 2015 für die Patientenpopulation der nicht-vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren keinen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Für die Population der antiretroviral <u>vorbehandelten</u> Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren liegen zwei abgeschlossene Nutzenbewertungsverfahren vor:</p>

<b>I. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
<b>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid</b>	
<b>Indikation:</b>	
<b>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.</b>	
<b>Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo</b>	
	<p>1. G-BA Beschluss vom 7. August 2014 [14]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dolutegravir (Tivicay®): in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren</li> </ul> <p>2. G-BA Beschluss vom 19. März 2015 [13]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq®): Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen</li> </ul> <p>Ad 1.: In dem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Dolutegravir (Tivicay®) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 7. August 2014 für die Patientenpopulation der vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren keinen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Ad 2.: In dem abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq®) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 19. März 2015 für die Patientenpopulation der vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren keinen Zusatznutzen festgestellt.</p>
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<p>Siehe Abschnitt B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis</li> <li>• Synoptische Evidenz-Übersicht <ul style="list-style-type: none"> <li>– Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</li> <li>– Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</li> </ul> </li> </ul>
[...] vorzugsweise eine Therapie [...], die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<p>Siehe Abschnitt C:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Praktische Anwendung: Klinische Praxis in Deutschland <ul style="list-style-type: none"> <li>– Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</li> <li>– Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</li> </ul> </li> </ul>
<small>CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure, Verfo=Verfahrensordnung</small>	

### A: Therapieoptionen im Anwendungsgebiet

Die folgende Tabelle 3-2 umfasst alle Produkte und Substanzen, die heute zur Behandlung von HIV-1-Infektionen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren zugelassen und im deutschen Markt verfügbar sind.

Alle aufgeführten Produkte sind für die Behandlung erwachsener Patienten zugelassen; eine Zulassung für die Behandlung von Adoleszenten im Alter von über 12 Jahren liegt für den größten Teil der Produkte und Substanzen vor.

Die Produkte, deren Zulassung ausschließlich erwachsene Patienten (und nicht auch Jugendliche im Alter von über 12 Jahren) umfasst, sind in Tabelle 3-2 kursiv dargestellt und zusätzlich gekennzeichnet. Hierzu ist anzumerken, dass diese Altersbeschränkung häufig Fixkombinationen betrifft und die jeweils enthaltenen Einzelsubstanzen (zum Teil dosisadaptiert) in der Regel für Jugendliche im Alter von über 12 Jahren zugelassen sind.

Tabelle 3-2: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
<b>Zu prüfendes Arzneimittel</b>	
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid J05AR18 (Genvoya®) [1]	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 (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).
<b>Substanzklasse: Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>	
Abacavir J05AF06 (Ziagen®) [20, 21]	<b>Ziagen</b> ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. [...]  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 [...]. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.
Abacavir/ Lamivudin J05AR02 (Kivexa®) [22]	<b>Kivexa</b> 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 [...].  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 [...]. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.
Didanosin J05AF02 (Videx®) [23]	<b>VIDEX</b> 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.
Emtricitabin J05AF09 (Emtriva®) [24, 25]	<b>Emtriva</b> wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet. [...]

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)</b>
Lamivudin J05AF05 (Epivir®) [26-28]	<b>Epivir</b> ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.
Stavudin J05AF04 (Zerit®) [29]	<b>Zerit</b> ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Zerit sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden [...].
Tenofoviridisoproxil J05AF07 (Viread®) [30-34]	<p><b>Viread 245 mg Filmtabletten</b> werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet. [...]</p> <p><b>Viread 245 mg Filmtabletten</b> 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. [...]</p> <p><b>Viread 204 mg Filmtabletten</b> werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 6 bis &lt;12 Jahren mit einem Körpergewicht von 28 kg bis unter 35 kg angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. [...]</p> <p><b>Viread 163 mg Filmtabletten</b> werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 6 bis &lt;12 Jahren mit einem Körpergewicht von 22 kg bis unter 28 kg angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. [...]</p> <p><b>Viread 123 mg Filmtabletten</b> werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 6 bis &lt;12 Jahren mit einem Körpergewicht von 17 kg bis unter 22 kg angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. [...]</p> <p><b>Viread 33 mg/g Granulat</b> wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis &lt;6 Jahren und über 6 Jahren, für die eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist, angewendet. Viread 33 mg/g Granulat erhalten Patienten, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist.</p> <p>Viread 33 mg/g Granulat wird außerdem in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet, für die eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist. [...]</p>
<i>Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil</i> J05AR03 (Truvada®) <sup>a</sup> [35]	<b>Truvada</b> ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. [...]
Zidovudin J05AF01 (Retrovir®) [36-39]	<b>Retrovir</b> zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind. [...]

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)</b>
Zidovudin/ Lamivudin J05AR01 (Combivir®) [40]	<b>Combivir</b> ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) [...].
Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir J05AR04 (Trizivir®) <sup>a</sup> [41]	<b>Trizivir</b> ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen [...]. Diese fixe Kombination ersetzt die drei Arzneistoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin, die in gleicher Dosis einzeln angewendet werden. Es wird empfohlen, während der ersten 6 bis 8 Wochen der Behandlung Abacavir, Lamivudin und Zidovudin einzeln anzuwenden [...]. Die Wahl dieser fixen Kombination sollte primär nicht nur auf Überlegungen zur möglichen Adhärenz, sondern hauptsächlich auf Überlegungen zur Wirksamkeit und zum Risiko dieser drei Nukleosidanaloga beruhen. [...]  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 [...]. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden.
<b>Substanzklasse: Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b>	
Efavirenz J05AG03 (Sustiva®) [42-44]	<b>SUSTIVA 30 mg/ml</b> Lösung zum Einnehmen ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt, die die Hartkapseln oder die Filmtabletten nicht schlucken können. [...]  <b>SUSTIVA 50 mg/ 100 mg/ 200 mg Hartkapseln und 600 mg Filmtabletten</b> ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Monaten angezeigt, die mindestens 3,5 kg wiegen. [...]
Etravirin J05AG04 (Intelence®) <sup>b</sup> [45-47]	<b>INTELENCE</b> in Kombination mit einem geboosterten Proteaseinhibitor 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 [...].
Nevirapin J05AG01 (Viramune®) [48, 49]	<b>Viramune</b> ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert [...].
Nevirapin J05AG01 (Viramune® Retard) [50-52]	<b>Viramune 50 mg und 100 mg Retardtabletten</b> ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren indiziert. Die Kinder müssen in der Lage sein, die Tabletten zu schlucken [...].  <b>Viramune 400 mg Retardtabletten</b> ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren indiziert. Die Kinder müssen in der Lage sein, die Tabletten zu schlucken [...].
Rilpivirin J05AG05 (Edurant®) <sup>a,c,d</sup> [53]	<b>EDURANT</b> 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. [...]

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
<b>Substanzklasse: Protease-Inhibitor (PI)</b>	
Atazanavir J05AE08 (Reyataz®) <sup>e</sup> [54]	<b>REYATAZ</b> 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. [...]
Darunavir J05AE10 (Prezista®) <sup>e</sup> [55-60]	<p><b>PREZISTA 800 mg Filmtabletten:</b> PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). PREZISTA 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 [...].</p> <p>PREZISTA 800 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet werden, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antiretroviral nicht vorbehandelt (ART-naiv) sind [...].</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><b>PREZISTA 600 mg Filmtabletten:</b> PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1).</p> <p>PREZISTA 600 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis angewendet werden [...]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral (ART) vorbehandelten Erwachsenen, einschließlich derer, die mehrfach vorbehandelt wurden.</li> <li>• Zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht. [...].</li> </ul> <p><b>PREZISTA 400 mg Filmtabletten:</b> PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). PREZISTA 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. [...].</p> <p>PREZISTA 400 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis zur Therapie der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und bei pädiatrischen Patienten ab 12 Jahre und mindestens 40 kg Körpergewicht angewendet werden, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antiretroviral nicht vorbehandelt (ART-naiv) sind [...].</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><b>PREZISTA 150 mg Filmtabletten:</b> PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen</p>

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
	<p>Immundefizienzvirus (HIV-1).</p> <p>PREZISTA 150 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis angewendet werden [...]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral (ART) vorbehandelten Erwachsenen, einschließlich derer, die mehrfach vorbehandelt wurden.</li> <li>• Zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht. [...]</li> </ul> <p><b>PREZISTA 75 mg Filmtabletten:</b> PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1).</p> <p>PREZISTA 75 mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis angewendet werden [...]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral (ART) vorbehandelten Erwachsenen, einschließlich derer, die mehrfach vorbehandelt wurden.</li> <li>• Zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei ART-vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht. [...]</li> </ul> <p><b>PREZISTA 100 mg/ml Suspension:</b> PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht [...]. PREZISTA 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. [...]</p>
Fosamprenavir J05AE07 (Telzir <sup>®</sup> ) <sup>e</sup> [61, 62]	<b>Telzir</b> 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. [...]
<i>Indinavir</i> J05AE02 (Crixivan <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> [63]	<b>CRIXIVAN</b> ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angezeigt.
Lopinavir/ Ritonavir J05AE06 (Kaletra <sup>®</sup> ) [64-66]	<b>Kaletra</b> ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt. [...]
Nelfinavir J05AE04 (Viracept <sup>®</sup> ) [67]	<b>VIRACEPT</b> ist zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren angezeigt, die mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV-1) infiziert sind. [...]  (zugelassen, aber nicht mehr verfügbar)
Ritonavir J05AE03 (Norvir <sup>®</sup> ) <sup>f</sup> [68, 69]	<b>Ritonavir</b> ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)</b>
<i>Saquinavir</i> J05AE01 (Invirase®) <sup>a,e</sup> [70]	<i>Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden [...].</i>
Tipranavir J05AE09 (Aptivus®) <sup>b,e</sup> [71, 72]	<b>APTIVUS 250 mg Weichkapseln</b> in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. APTIVUS sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt. [...] <b>APTIVUS 100 mg/mL Lösung zum Einnehmen</b> in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Kindern von 2 bis 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. APTIVUS sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt [...].
<b>Substanzklasse: Integrase-Inhibitor (INI)</b>	
Raltegravir J05AX08 (Isentress®) [73, 74]	<b>ISENTRESS</b> ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern, Kleinkindern und Säuglingen ab 4 Wochen [...].
Dolutegravir J05AX12 (Tivicay®) [75]	<b>Tivicay</b> 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.
<b>Substanzklassen: Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) + Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>	
<i>Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofoviridisoproxil</i> J05AR08 (Eviplera®) <sup>a,d</sup> [76]	<i><b>Eviplera</b> 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 [...].</i>
<i>Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/ Efavirenz</i> J05AR06 (Atripla®) <sup>a,b</sup> [77]	<i><b>Atripla</b> wird zur Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angewendet, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA <math>&lt; 50</math> Kopien/mL. [...]</i>
<b>Substanzklassen: Integrase-Inhibitoren + Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>	
<i>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil</i> J05AR09 (Stribild®) <sup>a</sup> [78]	<i><b>Stribild</b> 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 [...].</i>

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin J05AR13 (Triumeq <sup>®</sup> ) [79]	<b>Triumeq</b> 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 [...].
<b>Substanzklasse: Entry-Inhibitoren<sup>b</sup></b>	
Maraviroc J05AX09 (Celsentri <sup>®</sup> ) <sup>a,b</sup> [80, 81]	<b>Celsentri</b> ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden [...].
Enfuvirtid J05AX07 (Fuzeon <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [82]	<b>Fuzeon</b> 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 [...].
<sup>a</sup> zugelassen nur bei erwachsenen Patienten <sup>b</sup> zugelassen nur bei antiretroviral vorbehandelten Patienten <sup>c</sup> zugelassen nur bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten <sup>d</sup> zugelassen nur bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 RNA-Kopien/mL <sup>e</sup> zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir <sup>®</sup> ) [68, 69] <sup>f</sup> Einsatz ausschließlich als pharmakologischer Booster ART=Antiretrovirale Therapie, ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, CD4=Cluster of Differentiation 4, DRV=Darunavir, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HLA=Humanes Leukozytenantigen, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, RAM=Resistenz-assoziierte Mutationen	

Unabhängig vom aktuellen Behandlungsstatus muss eine antiretrovirale Therapie grundsätzlich aus einer Kombination verschiedener Substanzen aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen bestehen, um die Entwicklung resistenter Mutanten möglichst effektiv zu verhindern. Dabei stellt die Kombination von zwei Substanzen aus der Klasse der nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit einem dritten Partner aus einer der anderen Klassen seit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie im Jahre 1996 den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis und therapeutischen Standard dar. In der Initialtherapie werden nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Protease-Inhibitoren (PI) oder INI, jeweils in Kombination mit einem NRTI-Backbone, gleichberechtigt empfohlen und eingesetzt. Bei der Umstellung finden zusätzlich weitere Substanzklassen wie beispielsweise die CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5)-Antagonisten und Fusions-Inhibitoren oder aber von der klassischen Dreifachtherapie aus NRTI-Backbone und einem dritten Partner abweichende Regime Anwendung. Allerdings wird auch hier bei rund 75% aller Patienten die Kombination aus einem Backbone und einem dritten Partner eingesetzt. Die Substanzklasse der NRTI, respektive der NRTI-Backbone hat in der antiretroviralen Therapie entsprechend eine elementare Bedeutung. Dem gegenüber stehen gerade aus der Klasse der NRTI insgesamt nur sieben Substanzen zur Verfügung, von

denen drei aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils, respektive ihrer Toxizität in der Initialtherapie nicht mehr (Stavudin [d4T] und Didanosin [ddI]) oder nur mehr bedingt (Zidovudin [AZT]) empfohlen werden. Bei den Kombinationspartnern hingegen sind insgesamt 16 Substanzen (Nelfinavir ist zwar zugelassen, jedoch nicht mehr erhältlich) verfügbar, von denen ebenfalls drei gemäß Empfehlung gar nicht (Saquinavir [SQV] und Indinavir [IDV]) oder nur mehr nachrangig (Fosamprenavir [FPV]) initial empfohlen werden. Weitere Kombinationspartner weisen spezielle Indikationen auf und werden entsprechend nur in Ausnahmefällen eingesetzt (Tipranavir [TPV], Etravirin [ETV] und Enfuvirtid [T-20]) [5].

Unabhängig vom Behandlungsstatus sind bei der Zusammenstellung des Regimes grundsätzlich folgende Faktoren zu beachten:

- Substanzklasse & Substanz (Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil, potentielle Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, pharmakokinetisches Profil, potentielle additive Toxizitäten)
- Virus (virologischer und immunologischer Status, vorliegende Resistenzen, Korezeptor-Tropismus)
- Anamnese (Komorbiditäten und Begleitmedikationen, Humanes Leukozytenantigen [HLA]-B\*5701-Typisierung, Schwangerschaft und/ oder Kinderwunsch)

Darüber hinaus werden Aspekte der Adhärenz und die individuelle Situation des Patienten (persönliche, berufliche und psychische Faktoren) berücksichtigt. Sowohl die Substanzklassen als auch die verschiedenen Substanzen respektive NRTI-Backbones weisen im Hinblick auf Wirksamkeit, Resistenzprofil und Verträglichkeit zum Teil deutliche Unterschiede auf. Aufgrund dieser Unterschiede sind weder die Substanzklassen noch die verschiedenen Substanzen innerhalb einer Substanzklasse vollständig austauschbar – das bedeutet, dass sie nicht generell alternativ eingesetzt werden können.

Für die Umstellung vorbehandelter Patienten sind zusätzlich folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- Art der Vorbehandlung (Verträglichkeit, unter Therapie entstandene Resistenzen)
- Umstellungsindikation (virologisches Versagen, Nebenwirkungen, Therapievereinfachung zur Adhärenzverbesserung)

Weitere Ausführungen zur antiretroviralen Therapie finden sich in Abschnitt 3.2.

### **B: Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis**

Die Definition des allgemeinen Stands der medizinischen Erkenntnis lässt sich aus der gültigen Rechtsprechung ableiten (Bundessozialgericht-Urteil: B 1 KR 4/98 R, 16. Juni 1999) [83]:

- Der Erfolg der Therapie muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und der Wirksamkeit der Methode ablesen lassen (anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis).

- Die Therapie muss von der großen Mehrheit der einschlägigen Fachkreise (Ärzte und Wissenschaftler) befürwortet werden und über ihre Zweckmäßigkeit muss bei der gleichen Gruppe Konsens bestehen. Die Therapie muss sich in der Praxis bereits bewährt haben (allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis).

## Synoptische Evidenz-Übersicht

### *Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation*

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, Health Technology Assessment (HTA)-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Behandlung der HIV-1-Infektion von Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2011-2014 eingeschränkt und die Recherche zur Vorbereitung der Beratungsanforderung mit der Fragestellung der Festlegung der zVT am 21. Oktober 2014 und 5. November 2014 durchgeführt. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken beziehungsweise Internetseiten: The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE (alle: Ovid Suchplattform), National Health Service (NHS) Centre for Reviews and Dissemination (CRD)-Datenbanken, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Guidelines International Network (GIN) und National Guideline Clearinghouse (NGC). Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Nach Entfernung von Dubletten und Sichtung der Treffer nach Themenrelevanz, methodischer Qualität und Aktualität wurden 24 Quellen (acht Reviews und 16 Leitlinien) in die synoptische Evidenz-Übersicht eingeschlossen (Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4). Für das Dossier wurden die Leitlinien aktualisiert.

### *Klinische Evidenz (Systematische Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichte)*

Tabelle 3-3: Übersicht Klinische Evidenz (Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte)

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene</i>	
Vieira MC et al. Comparative effectiveness of efavirenz, protease inhibitors, and raltegravir-based regimens as first-line treatment for HIV-infected adults: a mixed treatment comparison. HIV Clin Trials 2011;12(4):175-189 [84]	<p><i>Einleitung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematischer Review zum Vergleich von RAL, EFV oder PI, jeweils in Kombination mit zwei NRTI, zur antiretroviralen Initialtherapie nicht-vorbehandelter HIV-1-infizierter Patienten. Eingeschlossen wurden sieben RCT: RAL vs. EFV (zwei Studien), LPV/r vs. EFV (eine Studie), ATV/r vs. LPV/r (eine Studie), DRV/r vs. LPV/r (eine Studie), FPV/r vs. LPV/r (eine Studie), FPV/r vs. ATV/r (eine Studie) mit Endpunkten zur virologischen und immunologischen Wirksamkeit.</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung																					
	<p><i>Ergebnisse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Virologisches Ansprechen <table border="1" data-bbox="584 365 1391 790"> <thead> <tr> <th></th> <th>Wahrscheinlichkeit, dass eine Therapieoption die wirksamste* ist</th> <th>Kumulative Wahrscheinlichkeit, dass die Therapieoption zu den drei wirksamsten* gehört</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EFV</td> <td>4,6%</td> <td>82,0%</td> </tr> <tr> <td>ATV/r</td> <td>1,9%</td> <td>27,5%</td> </tr> <tr> <td>LPV/r</td> <td>0,0%</td> <td>1,1%</td> </tr> <tr> <td>FPV/r</td> <td>0,4%</td> <td>12,9%</td> </tr> <tr> <td>DRV/r</td> <td>18,1%</td> <td>81,3%</td> </tr> <tr> <td>RAL</td> <td>74,9%</td> <td>95,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>*% Patienten mit VL &lt;50 Kopien/mL zu Woche 48</p> </li> <li>Immunologisches Ansprechen: Die immunologische Verbesserung erscheint am größten mit LPV/r, DRV/r und RAL – allerdings ist die klinische Relevanz der beobachteten Unterschiede unklar.</li> </ul> <p><i>Schlussfolgerung:</i></p> <p>Die Analyse der eingeschlossenen verfügbaren RCT zeigt, dass die schnellste Virussuppression mit RAL erwartet werden kann, gefolgt von EFV und PI/r (jeweils in Kombination mit zwei NRTI). Über die Zeit erscheint RAL mindestens so gut wie PI/r- und EFV-basierte Regime. Die immunologische Verbesserung erscheint am größten unter LPV/r-, DRV/r- und RAL-basierter Therapie. Aufgrund der geringen Zahl verfügbarer Studien sind weitere RCT notwendig.</p>		Wahrscheinlichkeit, dass eine Therapieoption die wirksamste* ist	Kumulative Wahrscheinlichkeit, dass die Therapieoption zu den drei wirksamsten* gehört	EFV	4,6%	82,0%	ATV/r	1,9%	27,5%	LPV/r	0,0%	1,1%	FPV/r	0,4%	12,9%	DRV/r	18,1%	81,3%	RAL	74,9%	95,3%
	Wahrscheinlichkeit, dass eine Therapieoption die wirksamste* ist	Kumulative Wahrscheinlichkeit, dass die Therapieoption zu den drei wirksamsten* gehört																				
EFV	4,6%	82,0%																				
ATV/r	1,9%	27,5%																				
LPV/r	0,0%	1,1%																				
FPV/r	0,4%	12,9%																				
DRV/r	18,1%	81,3%																				
RAL	74,9%	95,3%																				
Messiaen et al. Clinical Use of HIV Integrase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE 2013. Vol. 8, Issue 1, e52562 [85]	<p><i>Einleitung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die optimale Wahl der Initialtherapie ist essentiell für den langfristigen Therapieerfolg. INI sind rasch in die gängige klinische Praxis aufgenommen worden. Zielsetzung der vorliegenden Publikation ist ein Review der vorliegenden Evidenz für INI.</li> </ul> <p><i>Methodik:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Screening von MEDLINE und Web-of-Science: 04/2006 – 11/2012</li> <li>1.323 Referenzen wurden von verschiedenen Reviewern auf der Suche nach RCT, nicht-randomisierten kontrollierten Studien und Kohorten-Studien unabhängig voneinander gescreent</li> </ul> <p><i>Ergebnisse (nicht-vorbehandelte Patienten):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Basierend auf den prädefinierten Kriterien für die Meta-Analyse wurden insgesamt zehn Studien eingeschlossen und eine Meta-Analyse basierend auf den virologischen Daten durchgeführt (mITT, OT, AT).</li> <li>Bei nicht-vorbehandelten Patienten zeigte sich ein besseres virologisches Outcome von INI-basierten im Vergleich zu anderen Regimen, das in der mITT- und OT-Analyse statistische Signifikanz erreichte: <ul style="list-style-type: none"> <li>mITT: OR [95%-KI]: 0,71 [0,59; 0,86]</li> <li>OT: OR [95%-KI]: 0,63 [0,47; 0,89]</li> </ul> </li> </ul> <p>Da sowohl mITT- als auch OT-Analyse signifikante Ergebnisse zeigen, ist abzuleiten, dass der klinische Vorteil von INI nicht nur</p>																					

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Verträglichkeits-, sondern auch Wirksamkeitsbedingt ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- AT: OR [95%-KI]: 0,86 [0,61; 1,22]</li> </ul> <p>Unter Verwendung der AT-Daten zeigte sich der gleiche Trend, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Autoren schlussfolgern, dass INI anderen Regimen in der Initialtherapie überlegen sind, und dass die Klasse der INI das antiretrovirale Armamentarium der bis anhin verfügbaren Kombinationstherapien verstärkt hat.</li> </ul>
<p>Bae et al. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. AIDS 2011;25(3):279-90 [86]</p>	<p><i>Einleitung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Review zur <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kodifizierung der Parameter Persistenz und Adhärenz und Definition der Persistenz als Patienten- oder Regime-Persistenz</li> <li>- Zusammenfassung der aktuellen Literatur zu den klinischen Folgen suboptimaler Persistenz</li> <li>- Erarbeitung von Methoden zur Messung und Verbesserung der Persistenz</li> </ul> </li> <li>• Persistenz ist definiert als die Dauer einer pharmakologischen Behandlung von Therapiebeginn bis Therapieende, beziehungsweise -veränderung (distinkt von der Definition der Adhärenz, die beschreibt, inwieweit der Patient sich an vorgegebene Einnahme-Modalitäten hält), gemessen in Tagen mit ununterbrochener Therapie. Dieser wichtige, aber nur wenig wahrgenommene Parameter ist für die lebenslang notwendige ART insofern von Bedeutung, als dass eine suboptimale Persistenz mit erhöhten Raten virologischen Versagens assoziiert ist, der Entwicklung von Resistenzen und erhöhter Morbidität und Mortalität. Zusätzlich können die Frequenz und Dauer nicht-persistenter Episoden eine bessere Vorhersagekraft hinsichtlich des klinischen Outcomes HIV-infizierter Patienten unter einem bestimmten Regime haben, als Adhärenz.</li> </ul> <p><i>Ergebnisse:</i></p> <p><i>Einfluss der Persistenz auf klinische Outcomes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auch geplante Unterbrechungen der Behandlung für nur wenige Tage führten in verschiedenen klinischen Studien zum Therapieversagen, Therapieabbruch oder zur Entwicklung von Resistenzen. Ebenfalls berichtet wurden erhöhte Mortalität und Morbidität.</li> </ul> <p><i>Faktoren, die die Persistenz beeinflussen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Patient:</u> Patientencharakteristika, die die Persistenz verringern können, sind - unter anderem - weibliches Geschlecht, hohe Viruslast, aktiver Drogenmissbrauch, Depression und ein nicht lange zurückliegender Behandlungsbeginn.</li> <li>• <u>Therapie:</u> Die am häufigsten genannten Charakteristika der Medikation, die mit einer geringeren Persistenz verbunden sind, sind Nebenwirkungen und Therapieversagen.</li> <li>• <u>Substanz(klasse):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insgesamt sind NNRTI-basierte Regime im Vergleich zu PI/r-basierten, Triple-NRTI- oder Dreiklassen-Regimen mit einer höheren Persistenz assoziiert.</li> <li>- Neuere NRTI wie TDF, 3TC, FTC und ABC verbessern im Vergleich zu AZT, d4T und ddI ebenfalls die Persistenz.</li> <li>- EFV wurde mit einer höheren Persistenz im Vergleich zu NVP und den PI LPV, SQV und IDV assoziiert.</li> </ul> </li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- In der Klasse der PI war die Wahrscheinlichkeit eines nebenwirkungsbedingten Therapiewechsels für DRV und ATV am geringsten, während LPV, SQV und RTV mit Behandlungsabbruch oder Therapiemodifikation assoziiert waren.</li> <li>- In einer Studie mit Patienten, die auf FTC/TDF oder ABC/3TC und EFV oder ATV/r randomisiert waren, wurden unter FTC/TDF unabhängig vom dritten Partner geringere Raten virologischen Versagens und eine höhere Persistenz beobachtet.</li> </ul>
<p>Camacho und Teófilo. Antiretroviral therapy in treatment-naive patients with HIV infection. Curr Opin HIV AIDS. 2011 Dec;6 Suppl 1:S3-11 [87]</p>	<p><i>Einleitung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In diesem Übersichtsartikel wird über den aktuellen Stand der ART bei nicht-vorbehandelten Patienten berichtet. Die Initialtherapie bei nicht-vorbehandelten Patienten sollte wohl überlegt sein. Das Therapieziel der ART hat sich gewandelt: Stand früher die Verlängerung des Lebens im Vordergrund, so ist heute die Sicherstellung dauerhafter Therapieadhärenz und die Verbesserung der Lebensqualität von besonderer Bedeutung. Mittlerweile steht eine Vielzahl von Medikamenten zur Verfügung und der Behandler muss verschiedene Patienten- und Therapie-assoziierte Faktoren bedenken, bevor er das am besten geeignete Initialregime individuell auswählt.</li> </ul> <p><i>Ergebnisse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktuelle Leitlinien empfehlen bei nicht-vorbehandelten Patienten den Einsatz von NNRTI-, PI/r- und INI-basierten Regimen, jeweils in Kombination mit zwei NRTI. Um einen optimalen Therapieerfolg zu erzielen, basiert die Wahl und Anpassung der Therapie vorrangig auf regelmäßigen Messungen von Viruslast (und Resistenztest wenn nötig) und CD4-Zellzahl. Genotypische Resistenztests sind sowohl vor Therapiebeginn als auch bei Therapieversagen empfohlen und zunehmend gängige Praxis. Bei ausgewählten Patienten kann aufgrund steigender übertragener Medikamentenresistenzen (TDR) ein PI-basiertes Regime die bessere Wahl darstellen. Die klassische ART wird durch neue Kombinationen in Frage gestellt, obwohl es im Moment keine ausreichende Evidenz dafür gibt, neue Kombinationen den alten vorzuziehen. Die verfügbaren Koformulierungen und Single-Tablet-Regime können die Adhärenz der Patienten zur Therapie steigern.</li> <li>• Patienten-assoziierte Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bereitschaft, eine lebenslange Therapie zu beginnen und einzuhalten</li> <li>- genotypisches Resistenzprofil</li> <li>- soziale und psychologische Bedingungen (beispielsweise Drogenmissbrauch, Depressionen)</li> <li>- Lebensumstände und soziale Unterstützung</li> <li>- Risikofaktoren (beispielsweise kardiovaskuläre Erkrankungen, Leber-, Nieren- und/ oder Magen-Darm-Erkrankungen)</li> <li>- Komorbiditäten (beispielsweise HBV/HCV-Infektion, kardiovaskuläre Erkrankungen, Tuberkulose, Leber- oder Nierenerkrankungen)</li> <li>- Schwangerschaft</li> </ul> </li> <li>• Medikamenten-assoziierte Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- mögliche Nebenwirkungen</li> <li>- Wechselwirkungen mit anderen Substanzen</li> <li>- Convenience (Anzahl an verschiedenen Tabletten, Häufigkeit der Einnahme, diätetische Einschränkungen)</li> </ul> </li> <li>• Bei Beginn einer ART muss der Patient dazu bereit, fähig und gewillt sein,</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>eine lebenslange Therapie konsequent einzunehmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei äquivalenten Therapieregimen muss der Behandler mit dem Patienten vor allem über die Spezifika und besonderen Vorteile der einzelnen Therapien und die Verträglichkeit diskutieren. Im Prinzip werden QD einzunehmende Regime bevorzugt, da diese den Hauptfaktor für den therapeutischen Erfolg, nämlich die Adhärenz fördern.</li> </ul> <p><i>Schlussfolgerung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obwohl die für die Initialtherapie verfügbaren Substanzklassen generell eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit aufweisen, gibt es Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen und den Substanzklassen, die bei der Zusammenstellung eines Initialregimes beachtet werden müssen.</li> <li>• Jedes Regime sollte individuell auf die speziellen Bedürfnisse des Patienten abgestimmt werden, um optimale Wirksamkeit, akzeptable Langzeitverträglichkeit und gute Therapieadhärenz zu erreichen.</li> </ul>
<p>Jayaweera und Dianchian. New therapeutic landscape of NNRTIs for treatment of HIV: a look at recent data. Expert Opin Pharmacother. 2012 Dec;13(18):2601-12 [88]</p>	<p><i>Einleitung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NNRTI-basierte Regime (in Kombination mit zwei NRTI) gehören zu den Standard-Regimen in der Initialtherapie.</li> </ul> <p><i>Ergebnisse und Schlussfolgerungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Initialtherapie empfehlen aktuelle Leitlinien antiretrovirale Regime bestehend aus zwei NRTI in Kombination mit einem dritten Partner - entweder einem geboosterten PI, einem NNRTI oder einem INI.</li> <li>• Strategien zur Therapievereinfachung wie beispielsweise die Reduktion von Tablettenzahl und Dosisfrequenz, konnten nachweislich die Adhärenz und Persistenz eines Regimes verbessern. Dies ist unter dem Aspekt der niedrigen genetischen Resistenzbarriere besonders in der Klasse der NNRTI wichtig.</li> <li>• Die Option der QD-Dosierung ist ein entscheidender Bestandteil einer Strategie zur Therapievereinfachung; zudem bieten neue Formulierungen bereits verfügbarer NNRTI zusätzliche Behandlungsoptionen.</li> <li>• Die Unterschiede zwischen den einzelnen NNRTI begründen sich vor allem im Nebenwirkungsprofil. Zu den Nebenwirkungen von NVP gehören Leberschäden und schwere Hautausschläge bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom, während unter EFV eher neuropsychiatrische Nebenwirkungen und Hautausschläge auftreten. Zentralnervöse Nebenwirkungen schränken den Einsatz von EFV bei entsprechend vorbelasteten Patienten ein, bei NVP wirken sich die möglichen Leberschäden limitierend auf die Einsatzmöglichkeiten aus.</li> <li>• Der Klassen-interne Austausch einzelner Substanzen ist aufgrund der Unterschiede im Verträglichkeitsprofil und weiterer patientenindividuell zu betrachtender Gründe nicht möglich.</li> <li>• Die Wahl eines NNRTI-basierten Regimes muss individuell für jeden einzelnen Patienten vorgenommen werden (in Übereinstimmung mit Expertenempfehlungen wie beispielsweise den [zum Publikationszeitpunkt aktuellen] Leitlinien der DHHS).</li> </ul>
<p>Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up.</p>	<p><i>Einleitung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine cART zur Behandlung der Infektion mit dem HIV-1 besteht üblicherweise aus einem Backbone (zwei NRTI) und einem dritten Partner (entweder einem NNRTI, einem PI oder einem INI).</li> <li>• Dieser systematische Review untersucht alle prospektiven Studien über eine initiale cART bei Erwachsenen im Zeitraum bis einschließlich Dezember</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>PLoS One. 2014;9(5):e97482 [89]</p>	<p>2012.</p> <p><i>Ergebnisse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FTC/TDF war im Vergleich zu ABC/3TC mit einer besseren Wirksamkeit assoziiert (Koeffizient [95%-KI]: 7,6% [2,6; 12,7], p=0,003).</li> <li>• Unter den Substanzklassen der dritten Partner waren INI im Vergleich zu NNRTI (Koeffizient [95%-KI]: 11,9% [4,6; 19,2], p=0,002) oder geboosterten PI (Koeffizient [95%-KI]: 12,7% [4,6; 19,2], p=0,001) mit einer besseren Wirksamkeit assoziiert. Es gab keine Unterschiede in der Wirksamkeit im Vergleich von NNRTI mit PI/r-Regimen.</li> <li>• Multivariable Analysen der Studien, die nach 2005 durchgeführt wurden, führten zu ähnlichen Ergebnissen wie die primäre Analyse. FTC/TDF war nach wie vor im Vergleich zu ABC/3TC mit einer besseren Wirksamkeit assoziiert (Koeffizient [95%-KI]: 8,8% [3,9; 13,8], p=0,001) und ebenso die Klasse der INI im Vergleich zu den NNRTI (Koeffizient [95%-KI]: 5,5% [0,1; 11,0], p=0,05).</li> </ul> <p><i>Schlussfolgerungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Während des zweiten und dritten Jahres einer initialen cART kommt es zu einem fortschreitenden Verlust der Wirksamkeit, hauptsächlich aufgrund von Patientenentscheidungen oder aufgrund von unerwünschten Ereignissen. FTC/TDF war über alle Analysen hinweg wirksamer als ABC/3TC und INI waren besser wirksam als NNRTI. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde dies auch in den neueren Studien zur initialen cART bestätigt.</li> <li>• Eine initiale cART soll eine virologische Suppression induzieren und langfristig erhalten. Diese Analyse hat für eine lebenslang zu behandelnde Erkrankung eine suboptimale Wirksamkeit und Nachhaltigkeit gezeigt - dies sogar mit den aktuell empfohlenen Initialregimen (Leitlinien der DHHS vom Februar 2013). Die in der ART-CC gefundenen Ergebnisse werden dadurch bestätigt.</li> <li>• Um den Einfluss der Wirksamkeitsdaten für EVG/COBI und DTG über 48 und 96 Wochen auf die Ergebnisse zur Wirksamkeit der INI-basierten Regime zu untersuchen, wurde eine stratifizierte Post-hoc-Analyse für RAL (fünf Gruppen, 1.246 Patienten) getrennt von den anderen INI (vier Gruppen, 904 Patienten) durchgeführt. Es wurden keine Studien der primären Analyse ausgeschlossen. Die Wirksamkeit war sowohl insgesamt als auch zu Woche 48 und 96 für RAL einerseits und EVG/COBI und DTG andererseits ähnlich.</li> <li>• Sowohl RAL (Koeffizient [95%-KI]: 10,9% [1,2; 20,6], p=0,028) als auch die nicht-RAL-INI (Koeffizient [95%-KI]: 13,0% [2,6; 23,4], p=0,014) waren im Vergleich zur Referenz (NNRTI) überlegen. Die Ergebnisse bedeuten ebenfalls eine vergleichbare Wirksamkeit innerhalb der Substanzklasse der INI, die von der DHHS im Oktober 2013 mit Listung als empfohlene Optionen anerkannt wurde.</li> </ul>
<b><i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahre</i></b>	
<p>Vigano A, Manfredini V, Penagini F, Giacomet V, Zuccotti GV. Antiretroviral drugs in HIV-infected children. Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society.</p>	<p><i>Einleitung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Herausforderungen an eine Therapiestrategie beinhalten den Erhalt der Adhärenz zu einer wahrscheinlich lebenslang einzunehmenden Therapie und die Auswahl eines erfolgreichen antiretroviralen Regimes.</li> <li>• Zu den Limitationen bei der Behandlung HIV-infizierter Kinder gehören die mit einer ART assoziierten kurz- und langfristigen Toxizitäten, unzureichende Daten zur Pharmakokinetik und Sicherheit bei Kindern und</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
2011 Jul;64(1):1-3 [90]	<p>Multi-Resistenzen bei mehrfach vorbehandelten Patienten.</p> <p><i>Ergebnisse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktuell werden zwei therapeutische Substanzklassen-Optionen für die Initialtherapie empfohlen: NNRTI- und PI-basierte Regime. In Bezug auf die NNRTI-basierten Regime sind aus dieser Klasse im Moment nur EFV und NVP für pädiatrische Patienten zugelassen. Beide können effektiv die virale Replikation unterdrücken und die immunologische Funktion bei Kindern und Erwachsenen verbessern.</li> <li>• NNRTI-basierte Regime sind mit einem geringeren Auftreten von Dyslipidämien und Fettverteilungsstörungen verbunden als PI-basierte Regime. Des Weiteren führt die geringere Tablettenanzahl unter einem NNRTI- im Gegensatz zu einem PI-basierten Regime wahrscheinlich zu einer verbesserten Adhärenz bei jüngeren Patienten.</li> <li>• PI haben im Vergleich zu NNRTI eine höhere genetische Resistenzbarriere; ihre virologische und immunologische Wirksamkeit ist hinreichend bewiesen. Jedoch sollten diese Substanzen mit Vorsicht eingesetzt werden, da es aufgrund ihrer Verstoffwechslung in der Leber zu möglichen Medikamentenwechselwirkungen kommen kann. Des Weiteren sollte Vorsicht wegen der möglichen metabolischen Komplikationen wie Dyslipidämie, Fettverteilungsstörungen und Insulinresistenz geboten werden.</li> <li>• Der Backbone besteht aus zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI. Kombinationen aus 3TC (oder ebenso FTC) mit ABC oder AZT oder ddI werden als bevorzugte Backbones im Rahmen der Initialtherapie für Kinder empfohlen. Tenofovir wurde weitreichend bei HIV-infizierten Kindern untersucht und gilt in Kombination mit 3TC oder FTC als erste Wahl bei Jugendlichen im Tanner-Stadium 4 oder bei postpubertären Kindern.</li> <li>• In den letzten Jahren sind neue Klassen von antiretroviralen Substanzen, darunter Entry-Inhibitoren, INI und CCR5-Antagonisten, bei mehrfach antiretroviral vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zum Einsatz gekommen. Der Gebrauch von T-20 in der pädiatrischen Population wird durch die BID nötige subkutane Injektion und das hochwahrscheinliche Auftreten von lokalen Reaktionen an der Einstichstelle begrenzt. MVC ist für Kinder unter 16 Jahren nicht zugelassen.</li> <li>• RAL und EVG gehören zur neuen Klasse der INI. Ihre Wirksamkeit bei vorbehandelten Patienten ist klinisch belegt und die Ergebnisse der Phase II- und III-Studien sind vielversprechend.</li> </ul> <p><i>Schlussfolgerungen:</i></p> <p>Aktuell wird eine ART mit mindestens drei Substanzen empfohlen. Diese Kombination hat zu einem verlängerten Überleben, einer Verringerung des Auftretens opportunistischer Infektionen und zu einer verbesserten Lebensqualität geführt. Der Eckstein bei der Behandlung der pädiatrischen HIV-Infektion ist die Reduktion der Entstehung von Resistenzen in der pädiatrischen Initialtherapie. Die optimale Sequenzierung antiretroviraler Regime zählt zu den Forschungsschwerpunkten.</p>
Ford N, Flexner C, Vella S, Ripin D, Vitoria M. Optimization and simplification of antiretroviral therapy for adults and children. Curr Opin HIV AIDS. 2013 Nov;8(6):591-9 [91]	<p><i>Einleitung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Juli 2010 haben die WHO und das Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) die „Treatment 2.0“ Strategie gestartet, die darauf abzielt, die Effizienz der HIV-Versorgung und der Behandlungsprogramme zu verbessern. Zu den Hauptzielen von „Treatment 2.0“ gehört die weitere Vereinfachung der Behandlungsregime, um den Einsatz der ART in Hinblick auf Behandlung und Prävention zu verstärken. Dies beinhaltet auch bessere Formulierungen und den Einsatz von neuen Substanzen und</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Ansätzen, die die Adhärenz verbessern, die Pillenzahl reduzieren, Nebenwirkungen verringern, das Auftreten von Resistenzen begrenzen und die Behandlungskosten senken können.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlüsselpunkte. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Vereinfachung der Behandlung ist für den zunehmend breiteren Einsatz der Therapie und zur Förderung des langfristigen Verbleibs in der Versorgung entscheidend.</li> <li>- Es besteht die Möglichkeit, die Initial- und Folgeregime für HIV-positive Erwachsene, schwangere Frauen, Kinder älter als drei Jahre und bei bedeutenden Komorbiditäten anzugleichen und besser aufeinander abzustimmen.</li> <li>- Aktuelle Initial- und Folgeregime in der ART können weiter verbessert werden, in dem neue Substanzen und innovative Strategien entwickelt werden.</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Ergebnisse:</i></p> <p><i>ART für Erwachsene und Jugendliche:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um die Behandlungsrate HIV-Infizierter zu erhöhen, müssen einige Herausforderungen überwunden werden, einschließlich der aktuellen Komplexität der Behandlung und der Überwachung. Bei der Auswahl einer optimalen Initialtherapie für Erwachsene und Jugendliche sind fünf Überlegungen besonders wichtig: Es werden bessere Regime benötigt, um die Entstehung von Resistenzen zu verhindern oder zu reduzieren und um die virologische Wirksamkeit zu erhalten; neue pädiatrische Formulierungen werden benötigt; die Regime sollten für besondere Patientengruppen geeignet sein (inklusive Kinder, schwangere Frauen und mit TB/Hepatitis-koinfizierte Patienten); Substanzen, die für eine Präexpositionsprophylaxe (PrEP) verwendet werden, sollten nicht mit der Behandlung im Widerspruch stehen; und es werden bessere Substanzen benötigt, um die Mutter-Kind-Übertragung zu verhindern.</li> <li>• Zieht man alle aktuell verfügbaren Optionen in Betracht, stellt die Kombination von TDF + (3TC oder FTC) + EFV kurz- bis mittelfristig den Behandlungsstandard in der aktuellen Initialtherapie dar. Folgetherapien werden weiterhin aus einem PI/r in Kombination mit NRTI bestehen, mit der Möglichkeit einer Kombination mit INI.</li> </ul> <p><i>ART für Säuglinge und Kinder:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Prävalenz HIV-infizierter Kinder ist in den Industrienationen deutlich geringer als in den ressourcenarmen oder Entwicklungsländern. Entsprechend ist die ART bei Kindern nicht so weit verbreitet wie bei Erwachsenen: Von ca. zwei Millionen Kindern, die aus klinischer Sicht eine ART benötigen, haben nur 23% Zugang dazu, verglichen mit 51% der Erwachsenen. Die Notwendigkeit einer wachstumsbedingten Dosisanpassung sowie spezielle Sicherheits- und Dosierungsbedürfnisse aufgrund der Entwicklung (beispielsweise Knochentoxizität in Bezug auf TDF, korrekte Dosierung von EFV) tragen neben anderen Faktoren zu einer Komplizierung der ART-Optionen für Kinder bei.</li> <li>• Dennoch besteht die Möglichkeit, Regime zu vereinfachen und an die antiretroviralen Regime für Erwachsene anzupassen. Im Alter von drei Jahren und älter stellen zwei NRTI und ein NNRTI den Behandlungsstandard dar und es gibt Potential für eine Anpassung an die Regime der Erwachsenen.</li> </ul> <p><i>Schlussfolgerungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Wahl des antiretroviralen Regimes sollte sich an folgenden Schlüsselprinzipien orientieren: Wirksamkeit; Verträglichkeit; Robustheit/</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>“verzeihende” Regime; Kosteneffizienz; keine überlappenden Resistenzen in der Behandlungssequenz; Convenience; die Eignung im Rahmen einer Schwangerschaft sowie im Rahmen einer TB-, HBV- und HCV-Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es besteht die Möglichkeit, die Initial- und Folgeregime für HIV-positive Erwachsene, schwangere Frauen, TB/HIV-koinfizierte Patienten und für Kinder älter als drei Jahre anzugleichen und besser aufeinander abzustimmen. In den nächsten fünf Jahren wird die optimale sequentielle Behandlungsstrategie wahrscheinlich aus zwei NRTI und einem NNRTI (beispielsweise TDF+(3TC oder FTC)+EFV) bestehen; dies in Abhängigkeit von weiteren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten mit einer PI/r- oder INI-basierten Folgetherapie (beispielsweise DRV/r oder ATV/r beziehungsweise DTG oder EVG).</li> </ul>
<p>/r=Geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ART=Antiretrovirale Therapie, ART-CC=Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, AT=As Treated, ATV=Atazanavir, AZT=Zidovudin, BID=Zweimal am Tag, cART=Antiretrovirale Kombinationstherapie, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, d4T=Stavudin, ddI=Didanosin, DHHS=Department of Health and Human Services, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, FPV=Fosamprenavir, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, IDV=Indinavir, INI=Integrase-Inhibitor, KI=Konfidenzintervall, LPV=Lopinavir, mITT=Modified Intent-to-Treat, MVC=Maraviroc, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, OR=Odds Ratio, OT=On Treatment, PI=Protease-Inhibitor, PrEP=Präexpositionsprophylaxe, QD=Einmal am Tag, RAL=Raltegravir, RCT=Randomisierte kontrollierte Studie, RTV=Ritonavir, SQV=Saquinavir, T-20=Enfuvirtid, TB=Tuberkulose, TDF=Tenofoviridisoproxil, TDR=Übertragene Medikamentenresistenz, VL=Viruslast, WHO=Weltgesundheitsorganisation</p>	

### *Zusammenfassung: Klinische Evidenz*

Der Standard-of-Care in der antiretroviralen Initialtherapie ist eine Substanzklassen-Kombination von zwei NRTI mit einem dritten Partner aus der Klasse der NNRTI oder PI oder INI. Heute State-of-the-Art innerhalb der Klasse der NRTI sind nur mehr FTC + TDF und ABC + 3TC. Hierbei zeigen sich sowohl Wirksamkeits- als auch Verträglichkeitsvorteile zugunsten von FTC + TDF im Vergleich zu ABC + 3TC. Bei den dritten Partnern gibt es Vorteile im Hinblick auf (schnelle) Wirksamkeit und Verträglichkeit für die INI im Vergleich zu NNRTI und PI/r. Die Substanzklassen unterscheiden sich im Hinblick auf Wirkmechanismus und konsekutiv Resistenzprofil deutlich voneinander, entsprechend gibt es auch Unterschiede im Hinblick auf Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Evidenz zeigt ebenfalls deutliche Unterschiede zwischen den Substanzen innerhalb einer Klasse.

*Leitlinien*Tabelle 3-4: Übersicht über die in den relevanten nationalen und internationalen Leitlinien für die Initialtherapie empfohlenen Substanzen<sup>a</sup>

Land Referenz	NRTI	NNRTI	PI	INI
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene</b>				
<b>Deutschland/ Österreich</b> (2014) Deutsche AIDS- Gesellschaft/ Österreichische AIDS- Gesellschaft (DAIG/ÖAG) [5]	FTC/TDF ABC/3TC	EFV NVP RPV <sup>b</sup>	ATV/r DRV/r LPV/r	DTG EVG/co <sup>c</sup> RAL
<b>Niederlande</b> (2015) Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren (NVHB) [92] – siehe DHHS	FTC/TDF ABC/3TC (nur in Kombination mit DTG)		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/co <sup>c</sup> RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)
<b>USA</b> (2014) International Antiviral Society-USA (IAS- USA) [93]	FTC/TDF ABC/3TC	EFV RPV (nur in Kombination mit FTC/TDF) <sup>b</sup>	ATV/r DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/co <sup>c</sup> RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)
<b>USA</b> (2015) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents des DHHS [94]	FTC/TDF ABC/3TC (nur in Kombination mit DTG)		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/co <sup>c</sup> RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)
<b>USA</b> (2015) New York State Department of Health [95] – siehe DHHS	FTC/TDF ABC/3TC (nur in Kombination mit DTG)		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/co <sup>c</sup> RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)
<b>Australien</b> (2015) Australasian Society for HIV Medicine (ASHM) [96] – siehe DHHS	FTC/TDF ABC/3TC (nur in Kombination mit DTG)		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/co <sup>c</sup> RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)
<b>Großbritannien</b> (2015) British HIV Association (BHIVA) [97]	FTC/TDF	RPV <sup>b</sup>	ATV/r DRV/r	DTG EVG/co <sup>c</sup> RAL
<b>Spanien</b> (2015) Expert Panel of GeSIDA and the National AIDS Plan [98]	FTC/TDF ABC/3TC (nur in Kombination mit DTG)			DTG RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)

Land Referenz	NRTI	NNRTI	PI	INI
<b>Frankreich</b> (2014) Ministère des Affaires sociales de la Santé [99]	FTC/TDF ABC/3TC	EFV RPV <sup>b</sup> (nur in Kombination mit FTC/TDF)	ATV/r DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/co <sup>c</sup> RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)
<b>Italien</b> (2014) HIV/AIDS Italian Expert Panel [100]	FTC/TDF ABC/3TC	EFV RPV <sup>b</sup> (nur in Kombination mit FTC/TDF)	ATV/r DRV/r	DTG EVG/co <sup>c</sup> RAL
<b>Europa</b> (2015) European AIDS Clinical Society (EACS) [101]	FTC/TDF ABC/3TC (nur in Kombination mit DTG)	RPV <sup>b</sup>	DRV/r	DTG EVG/co <sup>c</sup> RAL
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahre</b>				
<b>PENTA</b> (2015) Paediatric European Network for Treatment of AIDS [102]	FTC/TDF ABC/3TC	EFV	ATV/r DRV/r	
<b>Deutschland/ Österreich</b> (2013) Deutsche AIDS- Gesellschaft/ Österreichische AIDS- Gesellschaft (DAIG/ÖAG) [103]	2 NRTI <sup>d</sup>	EFV NVP	ATV/r FPV/r LPV/r	
<b>Niederlande</b> (2014) Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren (NVHB) [104]	Siehe PENTA [102]			
	ABC + (3TC oder FTC) TDF + (3TC oder FTC) [105]	EFV	ATV/r LPV/r	
<b>USA</b> (2015) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents des DHHS [94]	FTC/TDF ABC/3TC (nur in Kombination mit DTG)		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/co <sup>c</sup> RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)
<b>USA</b> (2015) New York State Department of Health [95] – siehe DHHS	FTC/TDF ABC/3TC (nur in Kombination mit DTG)		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/co <sup>c</sup> RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)
<b>Australien</b> (2015) Australasian Society for HIV Medicine (ASHM) [96] – siehe DHHS	FTC/TDF ABC/3TC (nur in Kombination mit DTG)		DRV/r (nur in Kombination mit FTC/TDF)	DTG EVG/co <sup>c</sup> RAL (nur in Kombination mit FTC/TDF)

Land Referenz	NRTI	NNRTI	PI	INI
<b>Spanien</b> (2012) Sociedad Espanola de Infectologia Pediatrica [106]	ABC + (3TC oder FTC) AZT + 3TC	EFV	ATV/r DRV/r LPV/r	
<b>Frankreich</b> (2014) Ministère des Affaires sociales de la Santé [99]	ABC/3TC AZT/3TC AZT/ABC		ATV/r DRV/r LPV/r FPV/r	
<b>Italien</b> (2014) HIV/AIDS Italian Expert Panel [100]	FTC/TDF ABC + 3TC	EFV	ATV/r DRV/r	

<sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [5]  
<sup>b</sup> Empfehlung nur bei Patienten mit Ausgangsviruslast  $\leq 100.000$  Kopien/mL  
<sup>c</sup> Nur als Fixkombination mit FTC/TDF erhältlich  
<sup>d</sup> Als Substanzen mit den meisten Erfahrungen in der Pädiatrie werden AZT, ABC, 3TC, ddI und FTC genannt

/co=Geboostert mit Cobicistat, /r=Geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, ASHM=Australasian Society for HIV Medicine, ATV=Atazanavir, AZT=Zidovudin, BHIVA=British HIV Association, DAIG=Deutsche AIDS-Gesellschaft, ddI=Didanosin, DHHS=Department of Health and Human Services, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EACS=European AIDS Clinical Society, EFV=Efavirenz, FPV=Fosamprenavir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, IAS-USA=International Antiviral Society-USA, INI=Integrase-Inhibitor, LPV=Lopinavir, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVHB=Niederlande Vereniging van HIV-behandelaren, NVP=Nevirapin, ÖAG=Österreichische AIDS-Gesellschaft, PI=Protease-Inhibitor, RAL=Raltegravir, RPV=Rilpivirin, TDF=Tenofoviridisoproxil

Es gibt keine nationale Schweizer Therapie-Leitlinie

### Zusammenfassung: Leitlinien

Der in allen dargestellten Leitlinien übereinstimmend empfohlene Standard-of-Care in der HIV-Therapie ist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren eine Substanzklassen-Kombination von zwei NRTI mit einem dritten Partner aus der Klasse der NNRTI oder PI oder INI. Hinsichtlich der empfohlenen Substanzen aus den verschiedenen Klassen gibt es insgesamt im Grunde eher marginale Unterschiede zwischen den Leitlinien (siehe Tabelle 3-4):

Anders als in anderen Leitlinien werden in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien zusätzlich noch der NNRTI Nevirapin (NVP) sowie der geboosterte PI Lopinavir (LPV/r) empfohlen [5]. Zu beachten sind dabei allerdings verschiedene medizinische Caveats, die die Empfehlung einschränken: Diese beinhalten bei NVP eine Limitierung der initialen Cluster of Differentiation 4 (CD4)-Zellzahl ( $<250$  CD4 Zellen/ $\text{mm}^3$  für Frauen beziehungsweise  $<400$  CD4-Zellen/ $\text{mm}^3$  für Männer) und die verträglichkeitsbedingte Notwendigkeit einer über 14 Tage einzuschleichenden Therapie; hinzu kommen kutane Nebenwirkungen sowie eine erhöhte Lebertoxizität. Für LPV/r gibt es Caveats hinsichtlich des ungünstigen Nebenwirkungsprofils (im Vergleich zu Atazanavir/r [ATV/r] und Darunavir/r [DRV/r]) und eines erhöhten kardiovaskulären Risikos. Darüber hinaus zeigen sich Wirksamkeitsnachteile sowohl im Vergleich zu ATV/r als auch gegenüber DRV/r – so findet LPV/r in den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen nur noch aufgrund der Langzeiterfahrungen mit

Einschränkungen einen Platz; in anderen relevanten Leitlinien wird LPV/r nicht mehr bevorzugt empfohlen.

Von besonderem Interesse sind in diesem Kontext die Gemeinsamkeiten der jüngsten Aktualisierungen aus dem Jahr 2015 im Hinblick auf die Herabstufung von EFV:

- In der jüngsten Aktualisierung der spanischen Leitlinie gab es gravierende Veränderungen hinsichtlich der methodischen Herangehensweise und entsprechend hinsichtlich der empfohlenen Regime. So sind in der im Januar 2015 erschienenen aktuellen spanischen Leitlinie nur mehr Regime empfohlen, die eine statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich des virologischen Ansprechens oder im Hinblick auf die Vermeidung von Nebenwirkungen aufweisen, weiterhin wichtig ist ein möglichst geringes Interaktionspotential [98]. Entsprechend der Evidenzlage sind in Spanien somit ausschließlich Substanzen aus der Klasse der INI (in Kombination mit entweder FTC + TDF oder ABC + 3TC [letzteres nur in Kombination mit DTG]) empfohlen; diese können gemäß Leitlinie „bei der Mehrzahl der Patienten eingesetzt werden“. Sowohl die PI als auch die NNRTI sind nicht mehr bevorzugt, sondern nur noch als Alternative empfohlen, da die jeweiligen Substanzen den bevorzugt empfohlenen Regimen entweder unterlegen sind, oder aber potentielle Nachteile, respektive Zulassungsrestriktionen aufweisen.
- In den im April 2015 veröffentlichten aktuellen US-amerikanischen Leitlinien des Departments of Health and Human Services (DHHS) [94] gab es ebenfalls deutliche Veränderungen bei den bevorzugt empfohlenen Regimen aufgrund aktueller Evidenz. Bei diesen Änderungen steht zu vermuten, dass sie sich zeitnah auch in den anderen relevanten Leitlinien niederschlagen werden: Sowohl ATV/r als auch EFV werden aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht mehr bevorzugt, sondern nur mehr nachrangig empfohlen. Die Entscheidung zu ATV/r basiert auf den Ergebnissen einer großen unabhängigen Studie: In der Studie ACTG 5257 war ATV/r im direkten Vergleich gegenüber DRV/r und Raltegravir (RAL) (jeweils in Kombination mit FTC + TDF) hinsichtlich der nebenwirkungsbedingten Abbruchrate unterlegen [107]. Die Entscheidung zu EFV beruht auf den Bedenken hinsichtlich des ungünstigen zentralnervösen Nebenwirkungsprofils und der möglichen Assoziation zu Suizid, die sich in einer jüngst veröffentlichten Meta-Analyse zu EFV-basierten Regimen gezeigt hat [108]. Damit sind gemäß aktueller DHHS-Leitlinie nur noch Substanzen aus der Klasse der INI oder DRV als einziger Vertreter aus der Klasse der PI (jeweils in Kombination mit FTC + TDF oder bei Einsatz von DTG auch in Kombination mit ABC + 3TC) empfohlen.
- Auch in der im August 2015 veröffentlichten Leitlinie der British HIV Association (BHIVA) wird EFV aus der bevorzugten Empfehlung in die Alternative degradiert [97]. Hintergrund der Entscheidung ist wie in den US-amerikanischen Leitlinien auch in diesem Fall das ungünstige Nebenwirkungsprofil – dies sowohl im Hinblick auf die zentralnervösen Nebenwirkungen als auch hinsichtlich des im Vergleich zu neueren Substanzen ungünstigeren Lipidprofils. Ebenfalls zugrunde liegt die Unterlegenheit im Vergleich zu DTG, RAL und Rilpivirin (RPV) (letztere in Subgruppen). LPV/r, FPV/r

und NVP sind in der aktuellen Version aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht mehr empfohlen – auch nicht mehr als Alternative.

- Auch in den im Oktober aktualisierten Leitlinien der Europäischen AIDS-Gesellschaft (EACS) werden EFV und ATV nicht mehr bevorzugt, sondern nur mehr alternativ empfohlen. Auch ABC/3TC wurde aus der bevorzugten Empfehlung in die alternative Empfehlung herabgestuft [101].

Ungeachtet dessen ist die Voraussetzung für die Feststellung eines tatsächlich allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnis der Konsens innerhalb der nationalen und internationalen HIV-Fachkreise (Wissenschaftler und Ärzte). Daher sind im Hinblick auf die Festlegung einer zVT die Substanzen zu berücksichtigen, bei denen in den HIV-Fachkreisen zum aktuellen Zeitpunkt eine relativ große Übereinstimmung hinsichtlich der Empfehlungen besteht.

Diese Substanzen werden zusammenfassend für Erwachsene in Tabelle 3-5 und für Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren in Tabelle 3-6 aufgeführt. Die verschiedenen Substanzen, respektive Substanzkombinationen werden in den Leitlinien weder priorisiert noch in eine Rangfolge gesetzt; sie werden als gleichberechtigt bewertet:

Tabelle 3-5: Übersicht über die mit großer Übereinstimmung empfohlenen Substanzen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen

<b>NNRTI-Backbone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FTC/TDF (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil)<sup>a</sup></li> <li>• ABC/3TC (Abacavir/ Lamivudin)<sup>a</sup></li> </ul>	+	<b>NNRTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV (Efavirenz)</li> <li>• RPV (Ralpivirin)</li> </ul>
			<b>PI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DRV/r (Darunavir/r)</li> <li>• ATV/r (Atazanavir/r)</li> </ul>
			<b>INI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RAL (Raltegravir)</li> <li>• DTG (Dolutegravir)</li> <li>• EVG/co (Elvitegravir/co)<sup>b</sup></li> </ul>
<sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [5] <sup>b</sup> nur als Fixkombination mit FTC/TDF verfügbar /co=Geboostert mit Cobicistat, /r=Geboostert mit Ritonavir, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor				

Wichtig ist im Hinblick auf die derzeit empfohlenen Substanzen der Hinweis, dass EFV in allen im Jahr 2015 aktualisierten Leitlinien nicht mehr bevorzugt empfohlen wird.

Tabelle 3-6: Übersicht über die mit großer Übereinstimmung empfohlenen Substanzen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren

<b>NRTI-Backbone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FTC/TDF (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil)<sup>a</sup></li> <li>• ABC/3TC (Abacavir/ Lamivudin)<sup>a</sup></li> </ul>	+	<b>NNRTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV (Efavirenz)</li> </ul>
			<b>PI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DRV/r (Darunavir/r)</li> <li>• ATV/r (Atazanavir/r)</li> <li>• LPV/r (Lopinavir/r)</li> </ul>
<sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [5] /r=Geboostert mit Ritonavir, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor				

Die Aufnahme der Substanzen, respektive Regime in die Empfehlung beruht auf dem Stand der heutigen klinisch-wissenschaftlichen Evidenz. Die Therapieentscheidung des behandelnden Arztes für eine bestimmte Kombination der empfohlenen Substanzen basiert auf individuellen virus- und substanzspezifischen sowie anamnestischen Gesichtspunkten.

### *Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation*

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Behandlung der HIV-1-Infektion von Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2011-2014 eingeschränkt und die Recherche zur Vorbereitung der Beratungsanforderung mit der Fragestellung der Festlegung der zVT am 21. Oktober 2014 und 5. November 2014 durchgeführt. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken beziehungsweise Internetseiten: The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE (alle: Ovid Suchplattform), NHS CRD-Datenbanken, AWMF, GIN und NGC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Nach Entfernung von Dubletten und Sichtung der Treffer nach Themenrelevanz, methodischer Qualität und Aktualität wurden 21 Quellen (sechs Reviews und 15 Leitlinien) in die synoptische Evidenz-Übersicht eingeschlossen (Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8). Für das Dossier wurden die Leitlinien aktualisiert.

### *Klinische Evidenz (Systematische Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichte)*

Tabelle 3-7: Übersicht Klinische Evidenz (Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte)

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<b>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</b>	
Curran und Ribera. From old to new nucleoside reverse transcriptase inhibitors: changes in body fat composition, metabolic parameters and mitochondrial toxicity after	<i>Einleitung:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Review zu Originalpublikationen, in denen die mit einer Lipoatrophie assoziierten Thymidin-Analoga AZT oder d4T durch TDF oder ABC ersetzt wurden und die Informationen über Körperfettverteilung, Mitochondrienfunktion und/ oder Lipidparameter im Plasma enthalten. Auf die immunologische und virologische Wirksamkeit wird in dem Review</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>the switch from thymidine analogs to tenofovir or abacavir. Expert opinion on drug safety. 2011 May;10(3):389-406 [109]</p>	<p>nicht eingegangen.</p> <p><i>Ergebnisse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten, die von einer Therapie mit Thymidin-Analoga zu ABC wechselten, stieg das Extremitätenfett signifikant an (+310 g). Auch bei einem Wechsel von d4T zu ABC oder AZT war ein signifikanter Unterschied in der Zunahme an Extremitätenfett zwischen der ABC- und der AZT-Gruppe zu beobachten (Arme: AZT +17%, ABC +38%; Beine: AZT +7%, ABC +15%). Ein Wechsel der Therapie von d4T zu TDF führte in verschiedenen Studien zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu signifikanten Anstiegen sowohl des Extremitätenfetts als auch des Gesamtfetts. Vergleiche zwischen der ABC- und der TDF-haltigen Therapie zeigten keine signifikanten Unterschiede.</li> <li>• Die Messung der mitochondrialen Toxizität durch Aktivitätsbestimmung der mitochondrialen Enzymkomplexe oder der Bestimmung des Verhältnisses von mitochondrialer zu nukleärer DNA (mt:nDNA) und des Laktat-Levels zeigte bei einem Wechsel auf ABC keine signifikanten Unterschiede. Bei einem Wechsel auf TDF wurden z. T. signifikante Änderungen des mt:nDNA Verhältnisses und Verbesserungen des Laktat-Levels beobachtet (mt:nDNA +1,06; Laktat -0,45).</li> <li>• Das Lipidprofil zeigte keine signifikanten Veränderungen nach einem Wechsel der Therapie mit Thymidin-Analoga zu ABC. Ein Wechsel zu TDF zeigte jedoch signifikante Verbesserungen, vor allem durch die Senkung von Triglyceriden, Gesamtcholesterin und LDL. Der Vergleich zwischen einem Wechsel auf ABC und einem Wechsel auf TDF zeigten ein günstigeres Lipidprofil für die TDF-Gruppe.</li> </ul> <p><i>Zusammenfassung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Wechsel von einer Behandlung mit Thymidin-Analoga zu TDF oder ABC führt zu einer fortschreitenden Verbesserung der peripheren Lipoatrophie. Beide Wirkstoffe führen zu einem Anstieg des Fettanteils in den Extremitäten. Bei einem Wechsel auf TDF kann zusätzlich noch das Lipidprofil verbessert werden.</li> </ul>
<p>Cruciani et al. Abacavir versus other nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone therapies for treatment of HIV infection (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;Issue 11. Art. No.: CD009390 [110]</p>	<p>Protokoll eines geplanten Reviews der Cochrane Collaboration.</p> <p>Zurzeit besteht Unklarheit in Bezug auf den biologischen Mechanismus, der der Erhöhung des kardiovaskulären Risikos von ABC zugrunde liegt. Es wurden allerdings einige kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von ABC durchgeführt. Eine Zusammenfassung der vorliegenden Ergebnisse ist notwendig, um die Sicherheit einer Therapie mit ABC besser beurteilen zu können.</p> <p>Die Cochrane Collaboration beabsichtigt daher einen Review von kontrollierten Studien durchzuführen, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer ART mit und ohne ABC zu vergleichen.</p>
<p>Sarmiento-Castro et al. Virologic suppression in treatment-experienced patients after virologic rebound or failure of therapy. Curr Opin HIV AIDS. 2011 Dec;6 Suppl 1:S12-20 [111]</p>	<p><i>Einleitung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Übersichtsartikel zu den Ursachen des virologischen Versagens und aktueller Evidenz zur Re-Suppression weit vorbehandelter Patienten mit multiplen Resistenzen.</li> <li>• Vor Therapiebeginn müssen alle Faktoren, die zu einem Versagen der Therapie führen können, abgewogen werden. Dabei zählen unerwünschte Ereignisse, Unverträglichkeit und unzureichende Adhärenz zu den Hauptfaktoren. Die Wahl anderer antiretroviraler Substanzen oder die Vereinfachung der Therapie (Reduktion von Dosisfrequenz oder Tablettenzahl) können hier hilfreich sein und zu höheren virologischen</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Suppressionsraten führen. Bei vorbehandelten Patienten ist ein Therapieversagen von außerordentlich hoher Bedeutung, da diese das Überleben der Patienten beeinflusst.</p> <p><i>Ergebnisse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faktoren, die zu einem Versagen der Therapie führen können, sind Virus-assoziiert (beispielsweise Resistenzen), Patienten-assoziiert (beispielsweise Adhärenz) oder Therapie-assoziiert (beispielsweise Zugang zu den Substanzen) und sollten vor Therapieumstellung sorgfältig geprüft werden. Aktuelle Studien zeigen, dass bei einem Großteil der vorbehandelten Patienten mit multiplen Resistenzen virologische Suppression erreichbar ist: Neue Medikamente zeigen hier gute Wirksamkeit und Verträglichkeit.</li> <li>• Zu beachtende Faktoren bei der Wahl der ART bei vorbehandelten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten-bezogene Faktoren (beeinflussbar) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adhärenz zur Therapie</li> <li>- Komorbiditäten (Hepatitis B oder C, kardiovaskuläre Erkrankungen, Nieren- oder Lebererkrankungen, Diabetes, Depressionen, Drogenmissbrauch)</li> </ul> </li> <li>- Virus-bezogene Faktoren (teilweise beeinflussbar) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Virulenz und Mutationen</li> </ul> </li> <li>- Medikamenten-bezogene Faktoren <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zugang zu den Substanzen (nicht beeinflussbar)</li> <li>- Wechselwirkungen, Nebenwirkungen, gastrointestinale Aufnahme (beeinflussbar)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Generelle Aspekte zur Behandlung HIV-infizierter Patienten gemäß aktueller Leitlinien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Überwachung der Adhärenz bei supprimierten Patienten ist notwendig</li> <li>- Viruslastmessung, Bestimmung der CD4-Zellzahl und ein aktueller Resistenztest sind wichtig für die Wahl des neuen Regimes</li> <li>- neue Medikamente ermöglichen maximale Suppression auch bei vorbehandelten Patienten mit ausgeprägten Resistenzen, beispielsweise durch das Hinzufügen von mindestens zwei neuen Wirkstoffen zu einer OBT</li> <li>- Patienten mit mehrfachen viralen Blips (kurzfristiger Anstieg der Viruslast auf oberhalb der Nachweisgrenze im niedrigvirämischen Bereich) sollten umgestellt werden</li> <li>- Therapieversagen ist definiert als: Viruslast &gt;50 Kopien/mL HIV-RNA 24 Wochen nach Therapiebeginn oder virologisches Versagen nach erfolgreicher Suppression</li> <li>- es gibt keinen generellen Konsens zum optimalen Zeitpunkt eines Therapiewechsels</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Schlussfolgerungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das übergeordnete Ziel einer ART ist die maximale und dauerhafte Senkung der Viruslast (HIV-RNA) beziehungsweise die Re-Suppression nach dem Versagen einer Therapie auch bei weit vorbehandelten Patienten</li> <li>• Bei diesen Patienten ist die beste Strategie das Hinzufügen von zwei (oder besser drei) neuen Wirkstoffen zu einer OBT. Um die Wirksamkeit der neuen Medikamente zu erhalten, muss die Adhärenz besonders gefördert</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>werden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Umstellung der Medikation sollte sich an der individuellen Vorgeschichte des Patienten und möglichen Resistenzen orientieren</li> <li>• Patienten mit einem lange zurückliegenden Therapiebeginn mit Substanzen, die nicht mehr den heutigen Empfehlungen entsprechen, können von neuen Substanzen beziehungsweise Formulierungen profitieren. Ziel ist die Verbesserung der Lebensqualität und die Erhöhung der Adhärenz, des Weiteren die Verbesserung der Langzeitverträglichkeit und die Minimierung des Risikos für virologisches Versagen.</li> <li>• Es steht eine große Auswahl verschiedener Medikamente mit verschiedenen Wirkmechanismen und Resistenzprofilen zur Verfügung; aus diesen können Regime zusammengestellt werden, die bei einem Großteil der vorbehandelten Patienten eine virologische Suppression der HIV-RNA unter die Nachweisgrenze bewirken können. Neue Medikamente haben hier in den letzten Jahren hohe (Langzeit-)Wirksamkeit und gute Verträglichkeit gezeigt.</li> </ul>
<p>Cossarini et al. Management of HIV infection after triple class failure. <i>New Microbiol.</i> 2013 Jan;36(1):23-39 [112]</p>	<p><i>Einleitung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Review des Managements der HIV-Infektion bei Patienten mit Dreiklassen-Versagen</li> <li>• Leitlinien empfehlen für die virologische Suppression den Einsatz von mindestens zwei aktiven Substanzen in dem neuen Regime; das Hinzufügen einer neuen Substanz aus einer bisher nicht verwendeten Klasse erhöht die Wahrscheinlichkeit des virologischen Ansprechens.</li> <li>• Die Verfügbarkeit von neuen Substanzklassen und Zweitgenerationssubstanzen aus bekannten Substanzklassen haben die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Ansprechens bei Patienten mit Dreiklassen-Versagen deutlich erhöht. Dennoch zeigten randomisierte Studien und die klinische Praxis auch die Fehlbarkeit dieser neuen Medikamente. Der Umgang mit diesen Patienten stellt selbst für erfahrene Ärzte eine Herausforderung dar.</li> </ul> <p><i>Ergebnisse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Begrenzte Therapieoptionen beeinflussen die Inzidenz AIDS-definierender Erkrankungen und die Mortalität. Die Verfügbarkeit neuer antiretroviraler Wirkstoffe ermöglicht die virologische Re-Suppression in mehrfach vorbehandelten Patienten, wodurch die Inzidenz AIDS-definierender Erkrankungen und Mortalität reduziert werden.</li> <li>• Patienten mit Dreiklassen-Versagen können von einem Regime mit ausschließlich neuen Medikamenten im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit profitieren.</li> <li>• Dies wurde auch in einer Gruppe von 12 Jugendlichen mit einer perinatalen HIV-Infektion und einem multiresistenten Virus untersucht. Zu Woche 48 konnte zwar bei nur 50% der Patienten eine virologische Re-Suppression auf HIV-RNA &lt;50 Kopien/mL beobachtet werden, aber insgesamt hatten 92% eine Viruslast von &lt;400 Kopien/mL.</li> <li>• Obwohl ART mit den unterschiedlichsten Kombinationen der neuesten Substanzen bei Patienten mit Dreiklassen-Versagen zu hohen virologischen Ansprechraten führen, kann es Situationen geben, in denen die Patienten nicht von zwei neuen aktiven Substanzen profitieren. Dies ist insbesondere bei suboptimalen Regimen oder Monotherapien in der Vorgeschichte der Fall. Diese Patienten können durch folgende Maßnahmen die Zeit bis zur Verfügbarkeit eines neuen effektiven Regimes überbrücken:</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhung der Anzahl antiretroviraler Wirkstoffe</li> <li>- Recycling bereits eingesetzter Substanzen</li> <li>- Kurzzeitiges Pausieren der Medikation</li> </ul> <p><i>Schlussfolgerungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es gibt derzeit keinen generellen Konsens zur besten Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit Dreiklassen-Versagen.</li> <li>• In Anbetracht der Komplexität der Therapie dieser Patienten und der chronischen Natur der Erkrankung gibt es einen großen Bedarf an neuen Behandlungsoptionen zur Verbesserung der Aussichten mehrfach vorbehandelter Patienten.</li> </ul>
<b><i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahre</i></b>	
<p>Vigano A, Manfredini V, Penagini F, Giacomet V, Zuccotti GV. Antiretroviral drugs in HIV-infected children. Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society. 2011 Jul;64(1):1-3 [90]</p>	<p><i>Einleitung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Herausforderungen an eine Therapiestrategie beinhalten den Erhalt der Adhärenz zu einer wahrscheinlich lebenslang einzunehmenden Therapie und die Auswahl eines erfolgreichen antiretroviralen Regimes.</li> <li>• Zu den Limitationen bei der Behandlung HIV-infizierter Kinder gehören die mit einer ART assoziierten kurz- und langfristigen Toxizitäten, unzureichende Daten zur Pharmakokinetik und Sicherheit bei Kindern und Multi-Resistenzen bei mehrfach vorbehandelten Patienten.</li> </ul> <p><i>Ergebnisse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktuell werden zwei therapeutische Substanzklassen-Optionen für die Initialtherapie empfohlen: NNRTI- und PI-basierte Regime, jeweils in Kombination mit zwei NRTI. In Bezug auf die NNRTI-basierten Regime sind aus dieser Klasse im Moment nur EFV und NVP für pädiatrische Patienten zugelassen. Beide können effektiv die virale Replikation unterdrücken und die immunologische Funktion bei Kindern und Erwachsenen verbessern.</li> <li>• NNRTI-basierte Regime sind mit einem geringeren Auftreten von Dyslipidämien und Fettverteilungsstörungen verbunden als PI-basierte Regime. Des Weiteren führt die geringere Tablettenanzahl unter einem NNRTI- im Gegensatz zu einem PI-basierten Regime wahrscheinlich zu einer verbesserten Adhärenz bei jüngeren Patienten.</li> <li>• PI haben im Vergleich zu NNRTI eine höhere genetische Resistenzbarriere; ihre virologische und immunologische Wirksamkeit ist hinreichend bewiesen. Jedoch sollten diese Substanzen mit Vorsicht eingesetzt werden, da es aufgrund ihrer Verstoffwechslung in der Leber zu möglichen Medikamentenwechselwirkungen kommen kann. Des Weiteren sollte Vorsicht wegen der möglichen metabolischen Komplikationen wie Dyslipidämie, Fettverteilungsstörungen und Insulinresistenz geboten werden.</li> <li>• Der Backbone besteht aus zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI. Kombinationen aus 3TC (oder ebenso FTC) mit ABC oder AZT oder ddI werden als bevorzugte Backbones im Rahmen der Initialtherapie für Kinder empfohlen. Tenofovir wurde weitreichend bei HIV-infizierten Kindern untersucht und gilt in Kombination mit 3TC oder FTC als erste Wahl bei Jugendlichen im Tanner-Stadium 4 oder bei postpubertären Kindern.</li> <li>• In den letzten Jahren sind neue Klassen von antiretroviralen Substanzen, darunter Entry-Inhibitoren, INI und CCR5-Antagonisten, bei mehrfach antiretroviral vorbehandelten Kindern und Jugendlichen zum Einsatz gekommen. Der Gebrauch von T-20 in der pädiatrischen Population wird durch die BID nötige subkutane Injektion und das hochwahrscheinliche</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Auftreten von lokalen Reaktionen an der Einstichstelle begrenzt. MVC ist für Kinder unter 16 Jahren nicht zugelassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RAL und EVG gehören zur neuen Klasse der INI. Ihre Wirksamkeit bei vorbehandelten Patienten ist klinisch belegt und die Ergebnisse der Phase II- und III-Studien sind vielversprechend.</li> </ul> <p><i>Schlussfolgerungen:</i></p> <p>Aktuell wird eine ART mit mindestens drei Substanzen empfohlen; diese Kombination hat zu einem verlängerten Überleben, einer Verringerung des Auftretens opportunistischer Infektionen und zu einer verbesserten Lebensqualität geführt. Der Eckstein bei der Behandlung der pädiatrischen HIV-Infektion ist die Reduktion der Entstehung von Resistenzen in der pädiatrischen Initialtherapie. Die optimale Sequenzierung antiretroviraler Regime zählt zu den Forschungsschwerpunkten.</p>
<p>Ford N, Flexner C, Vella S, Ripin D, Vitoria M. Optimization and simplification of antiretroviral therapy for adults and children. <i>Curr Opin HIV AIDS</i>. 2013 Nov;8(6):591-9 [91]</p>	<p><i>Einleitung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Juli 2010 haben die WHO und das Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) die „Treatment 2.0“ Strategie gestartet, die darauf abzielt, die Effizienz der HIV-Versorgung und der Behandlungsprogramme zu verbessern. Zu den Hauptzielen von „Treatment 2.0“ gehört die weitere Vereinfachung der Behandlungsregime um den Einsatz der ART in Hinblick auf Behandlung und Prävention zu verstärken. Dies beinhaltet auch bessere Formulierungen und den Einsatz von neuen Substanzen und Ansätzen, die die Adhärenz verbessern, die Pillenzahl reduzieren, Nebenwirkungen verringern, das Auftreten von Resistenzen begrenzen und die Behandlungskosten senken können.</li> <li>• Schlüsselpunkte. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Vereinfachung der Behandlung ist für den zunehmend breiteren Einsatz der Therapie und zur Förderung des langfristigen Verbleibs in der Versorgung entscheidend</li> <li>- Es besteht die Möglichkeit, die Initial- und Folgeregime für HIV-positive Erwachsene, schwangere Frauen, Kinder älter als drei Jahre und bei bedeutenden Komorbiditäten anzugleichen und besser aufeinander abzustimmen</li> <li>- Aktuelle Initial- und Folgeregime in der ART können weiter verbessert werden, in dem neue Substanzen und innovative Strategien entwickelt werden</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Ergebnisse:</i></p> <p><i>ART für Erwachsene und Jugendliche:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Um die Behandlungsrate HIV-Infizierter zu erhöhen, müssen einige Herausforderungen überwunden werden, einschließlich der aktuellen Komplexität der Behandlung und der Überwachung. Bei der Auswahl einer optimalen Initialtherapie für Erwachsene und Jugendliche sind fünf Überlegungen besonders wichtig: Es werden bessere Regime benötigt, um die Entstehung von Resistenzen zu verhindern oder zu reduzieren und um die virologische Wirksamkeit zu erhalten; neue pädiatrische Formulierungen werden benötigt; die Regime sollten für besondere Patientengruppen geeignet sein (inklusive Kinder, schwangere Frauen und mit TB/Hepatitis-koinfizierte Patienten); Substanzen, die für eine PrEP verwendet werden, sollten nicht mit der Behandlung im Widerspruch stehen; und es werden bessere Substanzen benötigt, um die Mutter-Kind-Übertragung zu verhindern.</li> <li>• Zieht man alle aktuell verfügbaren Optionen in Betracht, stellt die Kombination von TDF + (3TC oder FTC) + EFV kurz- bis mittelfristig den</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Behandlungsstandard in der aktuellen Initialtherapie dar. Folgetherapien werden weiterhin aus einem PI/r in Kombination mit NRTI bestehen, mit der Möglichkeit einer Kombination mit INI.</p> <p><i>ART für Säuglinge und Kinder:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Prävalenz HIV-infizierter Kinder ist in den Industrienationen deutlich geringer als in den ressourcenarmen oder Entwicklungsländern. Entsprechend ist die ART bei Kindern nicht so weit verbreitet wie bei Erwachsenen: Von ca. zwei Millionen Kindern, die klinisch geschätzt eine ART benötigen, haben nur 23% Zugang dazu, verglichen mit 51% der Erwachsenen. Die Notwendigkeit einer wachstumsbedingten Dosisanpassung sowie spezielle Sicherheits- und Dosierungsbedürfnisse aufgrund der Entwicklung (beispielsweise Knochentoxizität in Bezug auf TDF, korrekte Dosierung von EFV) tragen neben anderen Faktoren zu einer Komplizierung der ART-Optionen für Kinder bei.</li> <li>Dennoch besteht die Möglichkeit, Regime zu vereinfachen und an die antiretroviralen Regime für Erwachsene anzupassen. Im Alter von drei Jahren und älter stellen zwei NRTI und ein NNRTI den Behandlungsstandard dar und es gibt Potential für eine Anpassung an die Regime der Erwachsenen.</li> </ul> <p><i>Schlussfolgerungen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Wahl des antiretroviralen Regimes sollte sich an folgenden Schlüsselprinzipien orientieren: Wirksamkeit; Verträglichkeit; Robustheit/“verzeihende” Regime; Kosteneffizienz; keine überlappenden Resistenzen in der Behandlungssequenz; Convenience; die Eignung im Rahmen einer Schwangerschaft sowie im Rahmen einer TB-, HBV- und HCV-Behandlung.</li> <li>Es besteht die Möglichkeit, die Initial- und Folgeregime für HIV-positive Erwachsene, schwangere Frauen, TB/HIV-koinfizierte Patienten und für Kinder älter als drei Jahre anzugleichen und besser aufeinander abzustimmen. In den nächsten fünf Jahren wird die optimale sequentielle Behandlungsstrategie wahrscheinlich aus zwei NRTI und einem NNRTI (beispielsweise TDF+(3TC oder FTC)+EFV) bestehen; dies in Abhängigkeit von weiteren Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten mit einer PI/r- oder INI-basierten Folgetherapie (beispielsweise DRV/r oder ATV/r beziehungsweise DTG oder EVG).</li> </ul>
	<p>/r=Geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, ART=Antiretrovirale Therapie, ATV=Atazanavir, AZT=Zidovudin, BID=Zweimal am Tag, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, CD4=Cluster of Differentiation 4, d4T=Stavudin, ddi=Didanosin, DNA=Desoxyribonukleinsäure, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, LDL=Low-density Lipoprotein, mtDNA=Mitochondriale DNA, MVC=Maraviroc, nDNA=Nukleäre DNA, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, OPT=Optimierte Hintergrundtherapie, PI=Protease-Inhibitor, PrEP=Präexpositionsprophylaxe, RAL=Raltegravir, RNA=Ribonukleinsäure, T-20=Enfuvitid, TB=Tuberkulose, TDF=Tenofovirdisoproxil, WHO=Weltgesundheitsorganisation</p>

### *Zusammenfassung: Klinische Evidenz*

Ein substanzspezifischer Therapiestandard für die Umstellung vorbehandelter Patienten existiert grundsätzlich nicht. Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich an der Vorbehandlung, der Umstellungsindikation (beispielsweise Nebenwirkungen, virologisches Versagen), respektive dem Grund für den Wechsel (beispielsweise Vereinfachung) sowie dem Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren – das führt zu einer erheblichen Varianz an möglichen Kombinationen, die patientenindividuell

ausgewählt und eingesetzt werden. Da die Therapie per se zu individualisieren ist, wird hier keine Differenzierung zwischen Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren vorgenommen.

Dies wurde bestätigt durch den G-BA, der auf Basis dieser Tatsache in den Verfahren 2013-B-017 (EVG/COBI/FTC/TDF [113]), 2013-B-064 (FTC/RPV/TDF [114]) 2014-02-15-D-099 (DTG [14]<sup>1</sup>) und 2014-10-01-D-131 (DTG/ABC/3TC [13]) für die Patientenpopulation vorbehandelter HIV-1-infizierter Erwachsener und Jugendlicher im Alter von über 12 Jahren<sup>2</sup> folgende zVT festgestellt hat:

- 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.

#### *Leitlinien*

Eine Umstellung der antiretroviralen Therapie bei vorbehandelten Patienten kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentiellen Interaktionen notwendig werden [5]. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime sind virologische Versagen mittlerweile selten, die Hauptgründe für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen und Adhärenzprobleme [115, 116].

Generell wird in den Leitlinien im Hinblick auf eine Umstellung zwischen zwei vorbehandelten Patientenpopulationen unterschieden:

- Umstellung supprimierter Patienten
- Umstellung von Patienten aufgrund von virologischem Versagen

Da die Therapie vorbehandelter Patienten per se eine individualisierte Therapie ist, wird in den Leitlinien in der Regel keine weitere Differenzierung nach Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren vorgenommen. Entsprechend bezieht sich Tabelle 3-8 auf Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren.

---

<sup>1</sup>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem INI eine nachrangige Therapieoption darstellt

<sup>2</sup>Nur DTG und DTG/ABC/3TC

Tabelle 3-8: Übersicht über die Hinweise zur Therapieumstellung in relevanten Leitlinien

Land Referenz	Empfehlungen
<b>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</b>	
<b>Deutschland/ Österreich</b> (2014) Deutsche AIDS-Gesellschaft/ Österreichische AIDS- Gesellschaft (DAIG/ÖAG) [5]	<p><b>Umstellung supprimierter Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufige Gründe für die Umstellung einer virologisch wirksamen ART sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen, potentielle Medikamenteninteraktionen und der Wunsch des Patienten nach einer Therapievereinfachung.</li> <li>• Wenn unter der ersten Therapie eine stabile Virussuppression bestand, ist bei dokumentiert fehlenden Resistenzen der Wechsel auf eine andere Therapie bezüglich der virologischen Wirksamkeit im Allgemeinen unproblematisch, wenn diese in Studien eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt hat.</li> </ul> <p><b>Umstellung bei virologischem Versagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Alternativregime bei Therapieversagen sollte mindestens zwei neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten, bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war. Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und antiretrovirale Regime mitberücksichtigt werden sollten.</li> </ul>
<b>Niederlande</b> (2015) Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren (NVHB) [117]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Siehe:</i> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents des DHHS (2015) [94]</li> </ul>
<b>USA</b> (2014) International Antiviral Society-USA (IAS-USA) [93]	<p><b>Umstellung supprimierter Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Zusammenstellung eines neuen Regimes muss die vorherigen Regime, das Resistenzprofil, Wechselwirkungen der Substanzen und die Vorgeschichte in Bezug auf Unverträglichkeiten oder Toxizitäten berücksichtigen.</li> <li>• Bei multiresistenten Patienten sollte entsprechend des Resistenzprofils, des Virustropismus und der verfügbaren Optionen für Patienten mit einer Multiresistenz die Wahl eines geboosterten PI und einer Substanz aus den neueren Substanzklassen (beispielsweise INI oder MVC) in Betracht gezogen werden.</li> <li>• PI/r-Monotherapien sind nicht empfohlen, solange es Alternativen gibt.</li> <li>• Wenn eine Therapie zur Verbesserung von Verträglichkeit und Convenience sowie zur Reduktion der Toxizität umgestellt wird, hat die Aufrechterhaltung der virologischen Suppression höchste Priorität.</li> <li>• Ein Therapiewechsel oder eine Therapievereinfachung bei virologisch supprimierten Patienten ist im Prinzip sicher, wenn Vortherapien und Resistenzprofil beachtet werden. Ebenso kann die volle Aktivität der NRTI bei einem Wechsel von einem PI/r auf Substanzen mit einer niedrigen Resistenzbarriere (NNRTI, PI oder INI) sichergestellt werden.</li> <li>• Bei supprimierten Patienten stehen mehrere antiretrovirale Regime-Optionen für einen Therapiewechsel zur Reduktion beziehungsweise Verhinderung von Toxizitäten und zur Verbesserung der Adhärenz zur Verfügung. Die Umstellung einer einzelnen Substanz ist hier im Prinzip sicher und wirksam.</li> <li>• Der Wechsel von einem Mehrtablettenregime zu einer Fixkombination</li> </ul>

Land Referenz	Empfehlungen
	<p>verbessert Convenience und Adhärenz und kann auch zu einer Reduzierung der Kosten beitragen. Das Hauptaugenmerk bei einem Wechsel liegt auf dem Erhalt von Wirksamkeit und virologische Suppression. Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass unter dem neuen Regime neue Nebenwirkungen auftreten können.</p> <p><b>Umstellung bei virologischem Versagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der Zusammenstellung neuer Regime sollten potentielle Gründe für das virologische Versagen berücksichtigt werden: Nebenwirkungen, erhöhtes Auftreten von Komorbiditäten, Medikamentenwechselwirkungen, Tablettenzahl und Dosisfrequenz - all diese Punkte können die Adhärenz beeinflussen.</li> <li>• Neue Regime sollten auf den Vortherapien, den Gründen für Nicht-Adhärenz und den Ergebnissen vorausgegangener und aktueller Resistenztests basieren.</li> </ul>
<p><b>USA (2015)</b> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents des DHHS [94]</p>	<p><b>Umstellung supprimierter Patienten</b></p> <p>Das wichtigste Prinzip bei einer Umstellung supprimierter Patienten ist der Erhalt der virologischen Suppression ohne künftige Therapieoptionen zu gefährden. Falls es bei einer Umstellung zu einem virologischen Versagen mit dem Auftreten neuer Resistenzmutationen kommt, kann es sein, dass der Patient komplexere, komplizierte oder teurere Regime benötigt. Folgende Grundlagen gelten für eine erfolgreiche Umstellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vor jedem Therapiewechsel muss die komplette Vorgeschichte des Patienten im Hinblick auf seine bisherigen ART beachtet werden.</li> <li>• Wenn eine Mutation selektiert wurde, ist diese im HIV-Reservoir archiviert und wird unter dem entsprechenden Selektionsdruck wieder auftreten. Wenn keine Daten zu Resistenzen vorliegen, können aus der Vorgeschichte des Patienten Rückschlüsse gezogen werden. So kann ein Behandler beispielsweise annehmen, dass ein Patient mit einem virologischen Versagen unter einem Cytidin-Analogen-haltigen Regime (FTC oder 3TC) sehr wahrscheinlich eine M184V-Substitution aufweist, auch wenn diese nicht dokumentiert ist. Die gleiche Annahme trifft auf Patienten mit Therapieversagen unter einem NNRTI- oder INI-basierten Regime zu, da diese Substanzen generell eine niedrige Resistenzbarriere aufweisen. Falls es Unsicherheiten im Hinblick auf vorliegende Resistenzen gibt, ist es nicht ratsam, ein suppressives Regime zu wechseln, außer es kann davon ausgegangen werden, dass das neue Regime genauso aktiv wie das aktuelle ist.</li> <li>• Wenn bei einem Patienten, der gegen eine oder mehrere Substanzklassen Resistenzen aufweist, ein Therapiewechsel geplant wird, sollte ein auf HIV spezialisierter Behandler zu Rate gezogen werden.</li> <li>• Bei einem Wechsel von einem PI/r-basierten zu einem Regime mit Substanzen mit niedrigerer Resistenzbarriere, bleibt die virale Suppression im Allgemeinen erhalten; dies setzt voraus, dass keine Resistenzen gegen die Substanzen des Regimes bestehen. Im Zweifel sollten derartige Umstellungen nicht durchgeführt werden.</li> <li>• Bei einem Wechsel innerhalb einer Substanzklasse (within-class) aufgrund von Nebenwirkungen bleibt die virale Suppression normalerweise erhalten, sofern keine Resistenzen gegen die anderen Substanzen in dieser Klasse vorliegen.</li> <li>• Wenn kein Verdacht auf das Vorliegen einer Resistenz besteht, führt ein Wechsel in folgenden Fällen im Allgemeinen zu einer vergleichbaren oder</li> </ul>

Land Referenz	Empfehlungen
	<p>verbesserten Adhärenz, der Aufrechterhaltung der viralen Suppression und möglicherweise einer verbesserten Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Wechsel von komplexen Regimen</li> <li>– Wechsel von einer subkutan zu verabreichenden Substanz (T-20)</li> <li>– Wechsel von Substanzen, mit bekannt höherer Toxizität (beispielsweise AZT, d4T oder ddI)</li> <li>– Wechsel von Regimen mit größerer Tablettenzahl oder häufigerer Dosierungsfrequenz (beispielsweise ein SQV/r-basiertes im Vergleich zu einem DRV/r-basierten Regime) oder ein Wechsel auf eine Substanz aus einer neuen Substanzklasse (beispielsweise ein INI).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In den ersten drei Monaten nach einem Therapiewechsel sollte eine intensivere Überwachung der Verträglichkeit, der virologischen Suppression, der Adhärenz und der Laborwerte stattfinden.</li> </ul> <p><b>Umstellung bei virologischem Versagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Resistenztest sollte entweder durchgeführt werden noch während sich der Patient auf dem versagenden Regime befindet oder innerhalb von vier Wochen nach Absetzen des Regimes.</li> <li>• Ein neues Regime sollte mindestens zwei, eher drei vollaktive Substanzen enthalten. Eine vollaktive Substanz muss in Hinblick auf die Vortherapien und das Resistenzprofil des Patienten antiretrovirale Aktivität besitzen und/ oder einen neuen Wirkmechanismus aufweisen.</li> </ul>
<p><b>USA (2015)</b> New York State Department of Health [95]</p>	<p><b>Umstellung supprimierter Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandler sollten eine erfolgreiche antiretrovirale Initialtherapie umstellen, wenn die Adhärenz des Patienten bei der Fortsetzung des bestehenden Regimes gefährdet wird.</li> <li>• Wenn ein antiretrovirales Regime aufgrund von Toxizitäten umgestellt wird, sollte die Viruslast maximal supprimiert sein.</li> <li>• Nach Erreichen der maximalen Virussuppression, sollte der Behandler die Substanz, die zu Nebenwirkungen geführt hat, ersetzen.</li> <li>• Vor der Umstellung eines erfolgreichen Regimes sollte der Behandler die Ergebnisse vorangegangener Resistenztests überprüfen.</li> </ul> <p><b>Umstellung bei virologischem Versagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei einer Zusammenstellung eines Salvage-Regimes sollten Behandler die individuelle Vortherapie des Patienten und die Ergebnisse des Resistenztests berücksichtigen.</li> <li>• Bei der Zusammenstellung eines Folgeregimes sollten Behandler einen Wirkstoff wählen, der nicht in der Initialtherapie verwendet wurde.</li> </ul>
<p><b>Australien (2015)</b> Australasian Society for HIV Medicine (ASHM) [96]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Siehe:</i> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents des DHHS (2015) [94]</li> </ul>
<p><b>Großbritannien (2015)</b> British HIV Association (BHIVA) [97]</p>	<p><b>Umstellung supprimierter Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei supprimierten Patienten sollten die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile, Arzneimittelwechselwirkungen und Resistenzmuster vor der Umstellung einer der antiretroviralen Komponenten berücksichtigt werden.</li> <li>• Patienten mit NRTI-Resistenzmutationen sollten nicht von einem RTV-</li> </ul>

Land Referenz	Empfehlungen
	<p>geboosterten PI auf ein NNRTI- oder INI-basiertes Regime umgestellt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei virologisch supprimierten Patienten wird die Fortführung einer Standard-Dreifachkombination als Erhaltungstherapie empfohlen.</li> </ul> <p><b>Umstellung bei virologischem Versagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Wahl eines neuen antiretroviralen Regimes richtet sich primär nach den Ergebnissen des Resistenztests und der Patientenpräferenz.</li> <li>• Patienten, bei denen in der Initialtherapie Resistenzen aufgetreten sind, sollten zu einem neuen PI/r-basierten Regime mit wenigstens einer, besser zwei zusätzlichen aktiven Substanzen wechseln.</li> <li>• Patienten mit virologischem Versagen unter einer Initialtherapie aus PI/r in Kombination mit zwei NRTI mit Protease-assoziierten Resistenzmutationen, sollten zu einem neuen aktiven PI/r in Kombination mit mindestens einer, besser jedoch zwei aktiven Substanzen wechseln, von denen eine einen neuen Wirkmechanismus aufweist.</li> <li>• Patienten mit einem Dreiklassen-Versagen sollten zu einem neuen antiretroviralen Regime wechseln, das mindestens zwei beziehungsweise besser drei vollaktive Substanzen beinhaltet, davon wenigstens ein aktiver PI/r (beispielsweise DRV/r) und eine Substanz mit einem neuen Wirkmechanismus (beispielsweise CCR5-Antagonist, INI oder Fusionsinhibitor).</li> </ul>
<p><b>Italien (2014)</b> HIVAIDS Italian Expert Panel [100]</p>	<p><b>Umstellung supprimierter Patienten</b></p> <p>Der Begriff „Optimierung der ART“ bezeichnet die Therapieumstellung, die mit unterschiedlicher Zielsetzung und unterschiedlicher Rationale bei viral supprimierten Patienten durchgeführt werden (HIV-RNA &lt;50 Kopien/mL). Die Optimierung einer cART bedeutet nicht notwendigerweise eine Verringerung der Tablettenzahl oder der Dosierungsfrequenz. Es sind drei Möglichkeiten für eine Therapieoptimierung vorstellbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion der Anzahl der antiretroviralen Substanzen</li> <li>• Reduktion der täglichen Dosen und Tablettenzahl unter Beibehalt der antiretroviralen Dreifachkombination</li> <li>• Andere Strategien zur Umstellung auf eine Dreifachkombination, die nicht in den oben angeführten Möglichkeiten erfasst sind</li> </ul> <p><b>Umstellung bei virologischem Versagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Ergebnisse des Resistenztests des Patienten müssen in der ART berücksichtigt werden.</li> <li>• Alle potentiellen negativen pharmakologischen Interaktionen des neu ausgewählten Regimes müssen im Hinblick auf die gesamte Therapie des Patienten berücksichtigt werden.</li> <li>• Ein neues Regime sollte aus mindestens zwei, bevorzugt drei Substanzen aus verschiedenen Klassen zusammengestellt werden.</li> </ul>
<p><b>Europa (2015)</b> European AIDS Clinical Society (EACS) [101]</p>	<p><b>Umstellung supprimierter Patienten</b></p> <p>Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokumentierte Toxizität</li> <li>• Vermeidung von Langzeittoxizitäten</li> <li>• Verhinderung von schwerwiegenden Wechselwirkungen/ Interaktionen</li> <li>• Geplante Schwangerschaft</li> </ul>

Land Referenz	Empfehlungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Älter werdende Patienten und/ oder Komorbiditäten</li> <li>• Therapievereinfachung</li> </ul> <p>Prinzipien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Rahmen der aktuellen antiretroviralen Regime sollte immer auf mögliche unerwünschte Ereignisse oder Probleme hinsichtlich der Verträglichkeit geachtet werden. Die Tatsache, dass die Viruslast supprimiert ist, bedeutet nicht gleichzeitig, dass der Patient gut eingestellt ist und das Regime gut verträgt.</li> <li>• Die Ziele bei der Anpassung der Behandlung sollten die Vermeidung oder Linderung von unerwünschten Ereignissen, eine Vereinfachung der adäquaten Behandlung von Komorbiditäten und eine Verbesserung der Lebensqualität sein.</li> <li>• Die virologische Suppression darf nicht gefährdet werden. Bei Patienten ohne vorheriges virologisches Versagen und ohne archivierte Resistenzen bringt ein Therapiewechsel nur ein geringes Risiko für ein folgendes Therapieversagen mit sich, wenn ein für die Initialtherapie empfohlenes Regime ausgewählt wird.</li> <li>• Umstellung von einem geboosterten PI auf ungeboostertes ATV, einen NNRTI oder INI soll nur erfolgen, wenn die volle Aktivität der beiden verbleibenden NRTI gewährleistet ist. Bei vorherigem virologischem Versagen muss der Therapiewechsel besonders sorgfältig geplant werden, wenn die genetische Barriere des neuen Regimes niedriger ist. Überprüfung der vollständigen antiretroviralen Vorgeschichte und verfügbaren Resistenztests.</li> <li>• Wechsel einzelner Substanzen mit der gleichen genetischen Barriere (z. B. T-20 gegen RAL) sind üblicherweise sicher, wenn keine Resistenzen gegen die neue Substanz bestehen.</li> <li>• Mögliche Wechselwirkungen des neuen Regimes müssen beachtet werden.</li> <li>• Vor dem Absetzen von TDF muss der HBV-Status überprüft werden.</li> <li>• Der Erhalt der virologischen Suppression und die Verträglichkeit des neuen Regimes sollten kurz nach einem Wechsel überprüft werden.</li> <li>• Ein Therapiewechsel eines nicht mehr empfohlenen Regimes ist nicht nötig, wenn es gut vertragen wird.</li> </ul> <p><b>Umstellung bei virologischem Versagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einsatz von mindestens zwei, vorzugsweise drei aktiven Substanzen im neuen Regime (einschließlich Substanzen aus bereits eingesetzten Substanzklassen).</li> <li>• Jedes Regime sollte mindestens einen vollaktiven PI/r (z. B. DRV/r) und eine Substanz aus einer bisher nicht eingesetzten Substanzklasse, beispielsweise Fusionsinhibitor, INI oder CCR5-Antagonist (nur bei CCR5-tropen Viren), oder ein NNRTI (beispielsweise ETV), entsprechend des Resistenztests enthalten.</li> <li>• Wenn auf dem Resistenztest basierend &lt;2 aktive Substanzen zur Verfügung stehen, sollte die Umstellung zurückgestellt werden - außer bei Patienten mit niedriger CD4-Zellzahl (&lt;100 Zellen/mm<sup>3</sup>) oder hohem Risiko klinischer Verschlechterung, bei denen das Ziel der Erhalt der Immunfunktion durch partielle Reduktion der Viruslast mittels Recycling ist (Reduktion um &gt;1 Log-Stufe).</li> </ul>

Land Referenz	Empfehlungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei limitierten Optionen sollten experimentelle und neue Substanzen, bevorzugt in klinischen Studien, in Betracht gezogen werden (unter Vermeidung einer funktionellen Monotherapie).</li> <li>• Eine Therapieunterbrechung wird nicht empfohlen.</li> <li>• In bestimmten Situationen sollte die Fortführung der Therapie mit 3TC oder FTC auch bei Vorliegen einer dokumentierten Resistenz (M184V/I) in Betracht gezogen werden.</li> <li>• Falls mehrere Optionen zur Verfügung stehen, sollte die Auswahl der Therapie nach folgenden Kriterien erfolgen: Einfachheit des Regimes, Evaluation des Risikos für Toxizitäten, Wechselwirkungen, zukünftige Salvage-Therapie.</li> </ul>
<p><b>Spanien (2015)</b> Expert Panel of GeSIDA and the National AIDS Plan [98]</p>	<p><b>Umstellung supprimierter Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es gibt viele Gründe, eine effektive ART umzustellen: Toxizitäten, neu auftretende Komorbiditäten, pharmakologische Wechselwirkungen, Verringerung der Tablettenzahl oder Dosisfrequenz, diätetische Erfordernisse, Schwangerschaft und Kosten der ART. Die Umstellung kann proaktiv erfolgen, wenn sie präventiv durchgeführt werden soll, oder reaktiv, wenn das aktuelle Regime aufgrund der dargelegten Gründe nicht mehr optimal für den Patienten ist.</li> <li>• Als virologische Suppression wird eine bestätigte Viruslast &lt;50 Kopien/mL betrachtet. In die meisten Switch-Studien wurden Patienten, mit virologischer Suppression <math>\geq 6</math> Monate eingeschlossen, sodass die Ergebnisse vor allem auf Patienten mit einer ähnlich langen Suppression übertragbar sind. Allgemein gilt: Je länger die virologische Suppression besteht, desto geringer ist die Gefahr, dass eine Umstellung zu einem virologischen Versagen führt.</li> <li>• Das Ziel ist der Erhalt der Virussuppression bei gleichzeitiger Optimierung der ART entsprechend der Charakteristika und Wünsche des einzelnen Patienten.</li> <li>• Eine proaktive Umstellung muss dann vorgenommen werden, wenn der Patient bei Fortführung der aktuellen ART ein höheres Risiko für eine schwere Nebenwirkung oder einen irreversiblen Schaden hat als bei einem Therapiewechsel. Ein Beispiel hierfür ist die durch Thymidin-Analoga verursachte Lipoatrophie.</li> <li>• Eine reaktive Umstellung muss dann vorgenommen werden, wenn Nebenwirkungen durch die Umstellung verschwinden wie beispielsweise die zentralnervösen Nebenwirkungen von EFV.</li> <li>• Bei schweren Nebenwirkungen erfolgt die Umstellung der Initialtherapie oft vor dem Erreichen der virologischen Suppression. Der Arzt sollte nicht vergessen, dass ein hoher Adhärenz-Grad zum Teil nur dadurch erreicht wird, dass der Patient Nebenwirkungen erträgt, die fälschlicherweise als unvermeidbar betrachtet werden. Der Arzt darf nicht davon ausgehen, dass eine ART für den Patienten optimal ist, nur weil er virologisch supprimiert ist. Es wird empfohlen, dass der Arzt bei allen Untersuchungen detailliert nach Nebenwirkungen fragt.</li> <li>• Nach einer Umstellung der ART (unabhängig von der Substanzklasse) bleibt bei Patienten ohne virologisches Versagen in der Vorgeschichte normalerweise die virologische Suppression aufrechterhalten. Eine Umstellung bei Patienten mit vorherigem virologischem Versagen ist komplizierter, da archivierte Resistenzmutationen vorliegen können. In dieser Situation sollte der Arzt ein neues Regime zusammenstellen,</li> </ul>

Land Referenz	Empfehlungen
	<p>dessen genetische Barriere nicht kleiner ist als die des bisherigen Regimes, und das archivierte Resistenzen berücksichtigt; ersteres muss vor allem dann beachtet werden, wenn von einer PI/r –haltigen ART umgestellt wird.</p> <p><b>Umstellung bei virologischem Versagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Faktoren, die zu einem Versagen der Therapie führen können, sind Patienten-assoziiert (beispielsweise Adhärenz, Zugang zu den Substanzen oder Einnahmekontrolle), Therapie-assoziiert (beispielsweise Dosierungsfehler, Wirksamkeit der ART bei Patienten mit einer erhöhten Viruslast, unzureichende Plasmakonzentrationen oder Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten) oder Virus-assoziiert (beispielsweise präexistierende übertragene oder erworbene Resistenzen).</li> <li>• Ziel der Umstellung ist die Re-Suppression des Virus (&lt;50 Kopien/mL).</li> <li>• Hierfür muss das neue antiretrovirale Regime am besten drei oder mindestens zwei vollaktive antiretrovirale Substanzen enthalten, wobei vorzugsweise eine Substanz aus einer neuen Substanzklasse sein sollte.</li> </ul>
<p><b>Frankreich (2014)</b> Ministère des Affaires sociales de la Santé [99]</p>	<p><b>Umstellung supprimierter Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziel der Umstellung supprimierter Patienten ist die Verbesserung der Lebensqualität, die Förderung der Adhärenz und die Verhinderung eines virologischen Versagens.</li> <li>• Eine Therapieoptimierung umfasst die Reduzierung von Tablettenzahl und/ oder Dosisfrequenz, die Vermeidung von Nebenwirkungen, die Vermeidung von Langzeittoxizitäten oder auch die Vermeidung eventueller Medikamentenwechselwirkungen.</li> <li>• Eine Therapieoptimierung sollte auch bei Patienten vorgenommen werden, deren Regime nicht mehr den aktuellen Standards in Hinblick auf Wirksamkeit, Sicherheit und Einfachheit entsprechen, obwohl dies selten ist.</li> <li>• Bei Patienten ohne virologisches Versagen ist die Umstellung aufgrund vielfältiger Alternativen in der Regel einfacher. Die Optionen sind dann sehr begrenzt, wenn ein Patient nach mehreren virologischen Versagen auf ein wirksames Regime eingestellt ist. Eine Therapievereinfachung kann zur Vermeidung einer unzureichenden Adhärenz in Betracht gezogen werden, um dadurch ein erneutes virologisches Versagen zu verhindern (erfordert die Diskussion in einem multidisziplinären Meeting). Dabei müssen zwei antiretroviral aktive Substanzen enthalten sein.</li> </ul> <p><b>Umstellung bei virologischem Versagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In einer optimalen Situation kann auf Basis der Vortherapie und Resistenztests ein neues therapeutisches Regime aus drei aktiven Substanzen zusammengestellt werden.</li> </ul>
<b>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche ab 12 Jahre</b>	
<p><b>Deutschland/ Österreich (2013)</b> Deutsche AIDS-Gesellschaft/ Österreichische AIDS-Gesellschaft (DAIG/ÖAG) [103]</p>	<p><b>Umstellung supprimierter Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten unter einer ART müssen hinsichtlich Adhärenz sowie virologischem, immunologischem und klinischem Ansprechen sorgfältig überwacht werden.</li> <li>• Schlechte Adhärenz, inadäquate Plasmaspiegel oder zu geringe Wirksamkeit der eingesetzten Arzneimittel tragen zum Versagen der Therapie bei.</li> </ul>

Land Referenz	Empfehlungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die ART ist zu ändern, wenn entweder ein virologisches, immunologisches oder klinisches Versagen der Therapie oder toxische Nebenwirkungen auftreten</li> <li>• Bei Auftreten spezifischer toxischer Nebenwirkungen ist die verursachende Substanz zu identifizieren und auszutauschen. Hierbei ist auf Interaktionen mit den verbliebenen Medikamenten zu achten. Bei NRTI-bedingter Toxizität (beispielsweise Laktatazidose, Myopathie, Neuropathie) kommen auch NRTI-freie Kombinationen (zwei geboosterte PI) oder NNRTI plus PI in Betracht.</li> </ul> <p><b>Umstellung bei virologischem Versagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sowohl bei Therapieversagen als auch vor Beginn der Initialtherapie sollte ein genotypischer Resistenztest durchgeführt werden. Im Fall der geplanten Therapie mit einem CCR5-Inhibitor (MVC) ist zudem eine Tropismusbestimmung entsprechend der Zulassungsvorgaben erforderlich.</li> <li>• Patienten mit NNRTI-basierter Vortherapie sollten auf zwei neue, entsprechend der Resistenztestung nicht-kreuzresistente NRTI und einen PI/r umgestellt werden. Patienten unter PI/r-basierter Therapie sollten auf zwei wirksame NRTI plus einen NNRTI umgestellt werden.</li> </ul>
<p><b>Niederlande (2014)</b> Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren (NVHB) [104]</p>	<p><b>Umstellung supprimierter Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children des DHHS (2015) [105]: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bei Kindern mit virologischer Suppression unter ihrem aktuellen Regime kann ein Therapiewechsel zum Zweck der Steigerung der Adhärenz, zur Reduzierung von substanzbezogenen Toxizitäten oder zur Verbesserung der Sicherheit in Betracht gezogen werden.</li> <li>– Die Vorgeschichte im Hinblick auf Therapieversagen und Verträglichkeit und alle vorangegangenen Resistenztests müssen bei der Wahl der neuen Substanzen beachtet werden, um die Wirksamkeit nicht durch archivierte Resistenzen zu gefährden.</li> </ul> </li> <li>• PENTA [102]: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Soweit möglich sollten Regime vereinfacht werden (QD-Einnahme, Fixkombinationen); ein Wechsel auf NNRTI-basierte Regimen oder eine PI/r-Monotherapie ist bei Bedenken hinsichtlich der Adhärenz nicht ratsam.</li> <li>– Nach Sicherstellung der Adhärenz kann eine Therapievereinfachung bei supprimierten Patienten durch eine Verringerung der Tablettenzahl, einem Wechsel von einem BID- zu einem QD-Regime oder einem Wechsel von einem PI/r- zu einem NNRTI-basierten Regime erfolgen.</li> <li>– Zur Therapievereinfachung stehen Koformulierungen wie die Backbones FTC/TDF und ABC/3TC und QD-Regime wie die STR EFV/FTC/TDF, EVG/COBI/FTC/TDF und FTC/RPV/TDF zur Verfügung.</li> <li>– Der Wechsel eines Regimes kann aufgrund von Toxizitäten beziehungsweise deren Vermeidung oder zur Vereinfachung vorgenommen werden.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Umstellung bei virologischem Versagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children des DHHS (2015) [105]:</li> </ul>

Land Referenz	Empfehlungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Die Gründe für das Therapieversagen müssen ermittelt werden (dazu gehören mangelnde Adhärenz, Resistenzentwicklung, schlechte Resorption der Medikamente, unzureichende Dosierung, Wechselwirkungen).</li> <li>– Vor dem Therapiewechsel muss ein Resistenztest durchgeführt werden.</li> <li>– Ziel ist die Wiederherstellung der virologischen Suppression.</li> <li>– Das neue Regime soll auf Basis der bisherigen Therapien und Resistenztests erfolgen.</li> <li>– Das neue Regime sollte mindestens zwei, besser drei voll aktive antiretrovirale Substanzen enthalten, deren Aktivität auf Basis der bisherigen Therapien und Resistenztests angenommen wird.</li> <li>– Falls eine virologische Suppression nicht erreicht werden kann, sind der Erhalt oder die Rekonstitution der immunologischen Funktion, die Verhinderung eines Voranschreitens der Erkrankung und die Vermeidung der Entstehung von weiteren therapie-limitierenden Resistenzen die Ziele der Therapie.</li> <li>– Bei Kindern mit Therapieversagen sollte ein pädiatrischer HIV-Spezialist hinzugezogen werden.</li> <li>• PENTA [102]: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Versagen unter NNRTI + Backbone (Initialtherapie) mit Auftreten von Resistenzmutationen: ATV/r oder DRV/r in Kombination mit zwei aktiven NRTI.</li> <li>– Versagen unter NNRTI + Backbone (Initialtherapie) ohne Auftreten von Resistenzmutationen: ATV/r oder DRV/r in Kombination mit denselben NRTI der Initialtherapie.</li> <li>– Versagen unter PI/r + Backbone (Initialtherapie) mit Auftreten von Resistenzmutationen: Neues therapeutisches Regime mit mindestens drei neuen aktiven Substanzen; beispielsweise PI/r, NRTI, INI, CCR5-Inhibitoren - der Rat von Experten sollte eingeholt werden.</li> <li>– Versagen unter PI/r ohne Auftreten von Resistenzmutationen: Einsatz von Fixkombinationen, falls sie für das entsprechende Alter des Kindes verfügbar sind.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Spanien (2012)</b> Sociedad Espanola de Infectologia Pediatrica [106]</p>	<p><b>Umstellung supprimierter Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Auswahl der Patienten, deren Therapie vereinfacht werden soll, und die Wahl der Therapie sind sehr wichtig. Die Therapievereinfachung darf nicht auf Kosten der virologischen Wirksamkeit gehen. Eine Vereinfachung soll nur erwogen werden, wenn es zuvor zu keinem virologischen Versagen gekommen ist oder wenn voll aktive Substanzen zur Aufrechterhaltung der virologischen Suppression zur Verfügung stehen.</li> <li>• Patienten mit längerer viraler Suppression (<math>\geq 6</math> Monate) und einer guten Adhärenz (<math>&gt;90\%</math>) sind die besten Kandidaten für eine Therapievereinfachung.</li> <li>• Bei der Therapievereinfachung sind die Möglichkeiten einer QD-Einnahme auf die antiretroviralen Substanzen begrenzt, die eine Zulassung für Kinder haben oder die bei Jugendlichen in der gleichen Dosierung wie bei Erwachsenen angewendet werden können.</li> <li>• Bei Patienten mit PI/r-basierter Therapie ohne virologisches Versagen in der Vorgeschichte, kann der PI/r durch EFV, NVP oder ABC ersetzt</li> </ul>

Land Referenz	Empfehlungen
	<p>werden. Eine Umstellung auf eine Therapie mit einem STR fördert zusätzlich die Adhärenz.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Vereinfachung von PI/r auf ABC wird nicht empfohlen, wenn der Patient eine suboptimale Therapie unter NRTI hatte und die Vereinfachung auf ABC in Verbindung mit TDF und 3TC oder mit TDF und ddl kontraindiziert ist.</li> <li>• Bei supprimierten Patienten unter initialer PI/r-Therapie kann auf eine QD-Therapie vereinfacht werden, beispielsweise auf EFV+TDF+3TC (oder FTC), EFV+ddI+3TC (oder FTC), oder ATV/r+FTC/TDF oder ATV+ABC/3TC.</li> <li>• Sehr gut adhärenzte, <math>\geq 6</math> Monate virologisch supprimierte Patienten ohne virologisches Versagen unter PI/r mit Anzeichen oder Symptomen von NRTI-Toxizitäten könnten von einer Vereinfachung zu einer Monotherapie mit LPV/r (BID) oder DRV/r (QD) profitieren.</li> <li>• Andere mögliche Leitlinien zur Therapievereinfachung bei pädiatrischen Patienten sollten in der gängigen klinischen Praxis nicht berücksichtigt werden.</li> </ul> <p><b>Umstellung bei virologischem Versagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das neue Regime sollte mindestens drei vollaktive antiretrovirale Substanzen beinhalten, die entsprechend der Ergebnisse des Resistenztests ausgewählt wurden.</li> <li>• Die Auswahl eines neuen antiretroviralen Regimes sollte sich an den Gründen des virologischen Versagens orientieren (Adhärenz oder Medikamentenwechselwirkungen). Die Behandlungsvorgeschichte, bestehende Toxizitäten und vorangegangene Resistenzen sollten berücksichtigt werden.</li> </ul>
<p><b>Italien</b> (2014) HIVAIDS Italian Expert Panel [100]</p>	<p><b>Umstellung bei virologischem Versagen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei einem Versagen unter NNRTI mit Auftreten von Resistenzmutationen: zwei NRTI mit ATV/r oder DRV/r</li> <li>• Bei einem Versagen unter NNRTI ohne Auftreten von Resistenzmutationen: gleicher Backbone mit ATV/r oder DRV/r</li> <li>• Bei einem Versagen unter PI/r mit Auftreten von Resistenzmutationen: neues therapeutisches Regime</li> <li>• Bei einem Versagen unter PI/r ohne Auftreten von Resistenzmutationen: Fortsetzen der gleichen Therapie oder Wechsel auf ein vereinfachtes Regime; der Einsatz von Fixkombinationen soll in Betracht gezogen werden.</li> </ul>
<p>/r=Geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, ART=Antiretrovirale Therapie, ASHM=Australasian Society for HIV Medicine, ATV=Atazanavir, AZT=Zidovudin, BHIVA=British HIV Association, BID=Zweimal am Tag, cART=antiretrovirale Kombinationstherapie, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, CD4=Cluster of Differentiation 4, COBI=Cobicistat, d4T=Stavudin, DAIG=Deutsche AIDS-Gesellschaft, ddI=Didanosin, DHHS=Department of Health and Human Services, DRV=Darunavir, EACS=European AIDS Clinical Society, EFV=Efavirenz, ETV=Etravirin, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, IAS-USA=International Antiviral Society-USA, INI=Integrase-Inhibitor, LPV=Lopinavir, MVC=Maraviroc, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVHB=Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren, NVP=Nevirapin, ÖAG=Österreichische AIDS-Gesellschaft, PI=Protease-Inhibitor, QD=Einmal am Tag, RAL=Raltegravir, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin, RTV=Ritonavir, SQV=Saquinavir, STR=Single-Tablet-Regime, T-20=Enfuvirtid, TDF=Tenofoviridisoproxil</p> <p>Schweiz: Es gibt keine nationale Therapie-Leitlinie.</p>	

*Zusammenfassung: Leitlinien*

Da sich hinsichtlich der empfohlenen Therapiestrategie keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren zeigen, und für vorbehandelte Patienten per se eine individualisierte Therapie empfohlen wird, erfolgt keine weitere Differenzierung zwischen Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.

Zusammengefasst muss sich die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel an der Vorbehandlung, der Umstellungsindikation (beispielsweise Nebenwirkungen, virologisches Versagen), respektive dem Grund für den Wechsel (beispielsweise Vereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren. Entsprechend umfassen evidenzbasierte Leitlinien generelle Hinweise für die Umstellung, auf deren Basis das alternative Therapieregime zusammengestellt werden sollten – eine substanzspezifische zVT für vorbehandelte Patienten existiert jedoch nicht (Tabelle 3-8).

Zu folgenden Umstellungsempfehlungen vorbehandelter Patienten herrscht Konsensus:

*Umstellung supprimierter Patienten*

- Ziele der Umstellung supprimierter Patienten sind die Vermeidung von Nebenwirkungen, die Verbesserung der Lebensqualität, die Förderung der Adhärenz und die Verhinderung eines virologischen Versagens. Das grundsätzliche Basis-Kriterium bei der Umstellung von supprimierten Patienten ist die Sicherstellung des Erhalts der virologischen Suppression. Aufgrund der besonderen Bedeutung der Adhärenz in der antiretroviralen Therapie stellt unzureichende Adhärenz eine Umstellungsindikation dar.
  - Zur Therapievereinfachung und Steigerung der Adhärenz kann auf Koformulierungen oder andere Dosierungen umgestellt werden, um Tablettenzahl und/ oder Dosisfrequenz zu verringern.
- Das Nebenwirkungsprofil muss bei der Umstellung generell in Betracht gezogen werden; bei Nebenwirkungen soll die verursachende Substanz, respektive die verursachenden Substanzen ausgetauscht werden.
- Die generellen Empfehlungen beinhalten häufig die Beibehaltung einer Dreifachtherapie aus der Kombination von zwei NRTI mit einem dritten Partner – exemplarisch hier die Ausführungen in den BHIVA-Leitlinien: „Bei virologisch supprimierten Patienten empfehlen wir die Fortführung einer Standardkombinations-ART als Erhaltungstherapie“ [97] und den italienischen Leitlinien: „Reduktion der täglichen Dosen und Tablettenzahl unter Beibehalt der antiretroviralen Dreifachkombination“ [100].

*Umstellung bei virologischem Versagen*

- Bei virologischem Versagen sollte vor dem Therapiewechsel ein Resistenztest durchgeführt werden – dies entweder noch während der Patient das versagende Regime einnimmt oder maximal vier Wochen nach Absetzen.

- Das neue Regime sollte, wenn möglich drei, mindestens jedoch zwei vollaktive antiretrovirale Substanzen beinhalten, die entsprechend der Ergebnisse des Resistenztests ausgewählt wurden.

Unabhängig von der Umstellungsindikation, respektive dem Grund für eine Umstellung ist die Verfügbarkeit möglichst vieler verschiedener Therapieoptionen sowohl hinsichtlich der Substanzklassen als auch der Substanzen innerhalb einer Klasse unabdingbar für eine langfristig erfolgreiche antiretrovirale Therapie.

### **C: Praktische Anwendung: Klinische Praxis in Deutschland**

#### ***Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation***

Die klinische Praxis spiegelt sowohl die klinische Evidenz als auch die darauf basierenden Leitlinien deutlich wider: Die in der klinischen Praxis in der Initialtherapie eingesetzten Regime bestehen in aller Regel aus der Kombination von zwei NRTI mit einer Substanz entweder aus der Klasse der NNRTI oder der PI oder der INI.

Das Ordnungsverhalten zeigt deutlich, dass nicht nur jede empfohlene Substanzklasse, sondern auch jedes empfohlene Regime eine mehr oder weniger hohe Relevanz in der initialen HIV-Therapie hat: Die Ordnungsanteile der Regime sind breit verteilt; ein einziger Standard kann somit auch aus Marktsicht nicht definiert werden.

Folgende Therapieregime werden in der Initialtherapie eingesetzt (Tabelle 3-9) – eine separate Analyse zu Erwachsenen respektive Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren liegt nicht vor. Da jedoch weder klinische Evidenz noch Leitlinien auf gravierende Unterschiede hinsichtlich der eingesetzten Therapiestrategien hinweisen, ist davon auszugehen, dass die getroffenen Aussagen für Erwachsene und Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren gleichermaßen gelten. Darüber hinaus liegt der Anteil der Adoleszenten bei deutlich <1%.

Tabelle 3-9: Regime der Initialtherapie (Regime mit &gt;2% Verordnungsanteil in der Initialtherapie)

Substanzklasse (dritter Partner)	Substanzen	Produkte	Anteil
NNRTI (24%)	TDF, FTC, RPV	Eviplera <sup>®</sup>	11%
	TDF, FTC, EFV	Truvada <sup>®</sup> + Sustiva <sup>®</sup> oder Atripla <sup>®</sup>	6%
	TDF, FTC, NVP	Truvada <sup>®</sup> + Viramune <sup>®</sup> oder gNVP	4%
PI (31%)	TDF, FTC, DRV/r	Truvada <sup>®</sup> + Prezista <sup>®</sup> + Norvir <sup>®</sup>	10%
	TDF, FTC, LPV/r	Truvada <sup>®</sup> + Kaletra <sup>®</sup>	3%
	TDF, FTC, ATV/r	Truvada <sup>®</sup> + Reyataz <sup>®</sup> + Norvir <sup>®</sup>	5%
INI (46%)	TDF, FTC, DTG	Truvada <sup>®</sup> + Tivicay <sup>®</sup>	8%
	TDF, FTC, RAL	Truvada <sup>®</sup> + Isentress <sup>®</sup>	9%
	TDF, FTC, COBI, EVG	Stribild <sup>®</sup>	9%
	ABC, 3TC, DTG	Kivexa <sup>®</sup> + Tivicay <sup>®</sup> oder Triumeq <sup>®</sup>	13%

Quelle: IMS LRX-Tracker Q1-2015 (basierend auf IMS PharmaScope)

/r=Geboostert mit Ritonavir, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ATV=Atazanavir, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, DTG=Dolutegravir, EFV=Efavirenz, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, gNVP=Generisches Nevirapin, LPV=Lopinavir, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, RAL=Raltegravir, RPV=Rilpivirin, TDF=Tenofoviridisoproxil

Alle Substanzen in den hier aufgeführten Regimen sind in den derzeit aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien [5] bevorzugt empfohlen.

### NRTI-Backbone

Entsprechend der klinischen Evidenz und der Leitlinien ist der Backbone in fast allen eingesetzten Regimen FTC + TDF.

Die neben FTC + TDF in den Nutzenbewertungen zu FTC/RPV/TDF, EVG/COBI/FTC/TDF, DTG und DTG/ABC/3TC vom G-BA als zVT festgelegte Kombination ABC + 3TC wird nur bei gut 20% der Patienten eingesetzt: Die eingeschränkte Empfehlung in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien [5] und die in Relation zu FTC + TDF deutlich untergeordnete klinische Bedeutung ist begründet in den zahlreichen medizinischen Caveats hinsichtlich der im direkten Vergleich zu FTC/TDF schwächeren Wirksamkeit bei hoher Ausgangsviruslast [118], eines potentiell erhöhten kardiovaskulären Risikos sowie einer potentiell lebensbedrohlichen Hypersensitivitätsreaktion bei HLA-B\*5701-positiven Patienten [22].

### Dritter Partner

Die empfohlenen Substanzklassen werden alle häufig eingesetzt: Unter den vier häufigsten Regimen findet sich ein NNRTI-basiertes, ein PI-basiertes und zwei INI-basierte Regime. Ein eindeutiger Substanzklassen-Standard existiert nicht, wobei die INI mittlerweile bevorzugt eingesetzt werden.

- *Integrase-Inhibitoren*: Die Verteilung der Substanzklassen in der Initialtherapie hat sich über die letzten Jahre deutlich zugunsten der INI verschoben: Diese werden mittlerweile mit Abstand am häufigsten eingesetzt. Begründet ist dies mit einer ebenso schnellen wie ausgezeichneten Wirksamkeit und der sehr guten Verträglichkeit. Das günstige Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil hat sich bereits in den umfangreichen Studien zu den INI gezeigt und bestätigt sich nun in der klinischen Praxis.
- *Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren*: Der mit großem Abstand am häufigsten eingesetzte NNRTI ist RPV: RPV wird in der Initialtherapie etwa dreimal so häufig eingesetzt wie EFV oder NVP; dies aufgrund der insbesondere im Vergleich zu EFV sehr guten Verträglichkeit. EFV wird zunehmend zurückhaltend verordnet – begründet ist dies im Wesentlichen durch die ausgeprägten zentralnervösen und psychiatrischen Nebenwirkungen, die die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch darstellen [5]. Eine Meta-Analyse von vier großen, von der unabhängigen ACTG (AIDS Clinical Trials Group) durchgeführten klinischen Studien (n=5.332) zeigte eine erhöhte Frequenz suizidaler Gedanken respektive Suizidversuche [108]. Anders als in anderen Leitlinien wird in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien noch der NNRTI NVP bevorzugt empfohlen [5]. Zu beachten sind dabei allerdings verschiedene medizinische Caveats, die die Empfehlung einschränken: Diese beinhalten bei NVP eine Limitierung der initialen CD4-Zellzahl (<250 CD4 Zellen/mm<sup>3</sup> für Frauen beziehungsweise <400 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> für Männer) und die verträglichkeitsbedingte Notwendigkeit einer über 14 Tage einzuschleichenden Therapie; hinzu kommen kutane Nebenwirkungen bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom sowie eine erhöhte Lebertoxizität. Entsprechend wird NVP ebenso wie EFV in der klinischen Praxis initial nur noch sehr zurückhaltend eingesetzt.
- *Protease-Inhibitoren*: Der mit Abstand am häufigsten eingesetzte PI ist DRV/r, der wegen seines günstigen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils uneingeschränkt empfohlen und entsprechend häufig verordnet wird. ATV/r weist zwar ebenfalls eine gute Wirksamkeit auf, war DRV/r in der ACTG5257-Studie jedoch im Hinblick auf verträglichkeitsbedingte Therapieabbrüche unterlegen. Für LPV/r gibt es Caveats hinsichtlich des ungünstigen Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu ATV/r und DRV/r und eines erhöhten kardiovaskulären Risikos; darüber hinaus zeigen sich Wirksamkeitsnachteile im Vergleich zu DRV/r. Daher findet LPV/r in den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen nur noch aufgrund der Langzeiterfahrungen mit Einschränkungen einen Platz [5]. In anderen relevanten Leitlinien wird LPV/r nicht mehr bevorzugt empfohlen. Entsprechend wird auch LPV/r in der klinischen Praxis initial nur noch sehr zurückhaltend eingesetzt.

Zusammengefasst bestätigen die Daten die vorliegende Evidenz und die Leitlinien: Die häufigsten verwendeten Initialregime bestehen aus dem NRTI-Backbone FTC + TDF in Kombination mit einem NNRTI, einem PI oder einem INI. Zu Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren liegen keine separaten Verordnungsdaten vor, sodass hier keine Aussagen getroffen werden können – allerdings ist davon auszugehen, dass die Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren leitliniengemäß ebenfalls primär mit der Kombination aus einem NRTI-

Backbone in Kombination mit einem dritten Partner aus der Klasse der NNRTI oder der PI oder der INI behandelt werden.

### ***Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation***

Altersspezifische Verordnungsdaten liegen nicht vor; da jedoch weder klinische Evidenz noch Leitlinien auf gravierende Unterschiede hinsichtlich der grundsätzlichen Therapiestrategien hinweisen, ist davon auszugehen, dass die getroffenen Aussagen für Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren gleichermaßen gelten.

Die Betrachtung des gesamten Marktes aller antiretroviral behandelten Patienten zeigt, dass insgesamt rund >85% der Patienten mit einer Kombination aus zwei NRTI in Kombination mit einem dritten Partner behandelt werden (Quelle: IMS LRX–Tracker Q1-2015 (basierend auf Verordnungen der gesetzlichen Krankenversicherung [GKV])).

Zur Erfassung der relevanten Patientenpopulation im deutschen Versorgungskontext werden in Tabelle 3-10 die Verordnungsdaten von Patienten dargestellt, deren Therapie – unabhängig von Indikation oder Grund des Wechsels – umgestellt wurde.

Hier wird die medizinisch notwendige Individualisierung der Therapie bei vorbehandelten Patienten sehr deutlich: Einen einzigen Substanzstandard gibt es in der vorbehandelten Population ebenfalls nicht. Es zeigt sich, dass die Kombination von zwei NRTI mit einem dritten Partner auch bei der Umstellung vorbehandelter Patienten bevorzugt eingesetzt wird: Nahezu drei Viertel aller Patienten werden auf eine entsprechende Dreifachtherapie umgestellt (73%). Dabei stellt FTC + TDF auch bei der Umstellung mit einem Anteil von >50% den präferierten NRTI-Backbone dar; bei den dritten Partnern werden hauptsächlich Substanzen aus der Klasse der PI, der NNRTI und der INI eingesetzt. Zu beachten ist hier, dass bei den dargestellten Daten alle vorgenommenen Umstellungen erfasst werden, das heißt auch die Umstellungen von weit(er) vorbehandelten Patienten mit Resistenz-assoziierten Mutationen.

Abweichungen von diesem Therapiestandard resultieren insbesondere bei den beschriebenen weit(er) vorbehandelten Patienten aus medizinischen Notwendigkeiten, die es erforderlich machen, auf weitere Therapievarianten zurückzugreifen (und die auch in den Leitlinien beschrieben sind): So werden bei insgesamt rund 12% der Patienten ein weiterer dritter Partner und/ oder ein zusätzlicher NRTI zur klassischen Dreifachtherapie hinzugefügt. Bei etwa 11% wurde die Therapie aus dritten Partnern in verschiedenen Varianten zusammengestellt.

Folgende Therapieregime (Substanzkombinationen) werden bei der Umstellung eingesetzt:

Tabelle 3-10: Prozentuale Verteilung der Regime, die bei der Umstellung eingesetzt werden

Therapieregime (Substanzklassen-Kombinationen)	Prozentuale Verteilung (Basis: Alle Patienten, die in Q3-2014 umgestellt wurden)
2 NRTI + dritter Partner	73%
≥2 NRTI + >1 dritter Partner	12%
1 NRTI + ≥1 dritter Partner	3%
NRTI-freie Therapien	11%
Kombination verschiedener NRTI	2%
Summe	101% /rundungsbedingt
Quelle: IMS LRX-Tracker Q1-2015 (basierend auf GKV-Verordnungen) NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor	

Daten aus der klinischen Praxis zu frühen Umstellungen – konkret Umstellungen der Initialtherapie – liefert auch eine Publikation der ART-CC, einer Kollaboration von Kohortenstudien aus Europa und Nordamerika. Die ART-CC untersucht die Prognose von bisher nicht-behandelten HIV-infizierten Patienten, die mit einer antiretroviralen Therapie beginnen [6]. Insgesamt 21.801 Patienten mit einem Follow-Up von 28 Monaten (Median; [Interquartilsabstand 14–45]; 55.941 Patientenjahre) wurden in die Analyse eingeschlossen. Davon wechselten 8.786 (40%) Patienten während des Beobachtungszeitraums ihre Initialtherapie, 2.346 (11%) Patienten unterbrachen ihre Therapie und 427 (2,0%) Patienten verstarben. Von den Patienten, die ihre Initialtherapie veränderten, wechselten 4.983 (57%) Patienten innerhalb der Substanzklasse, bei 2.673 (30%) Patienten fand ein Wechsel der Substanzklasse statt, und 1.130 (13%) wechselten auf ein Nicht-Standard-Regime – insgesamt 7.656 (87%) der Patienten blieben damit auf einer Standard-Dreifachtherapie aus NRTI-Backbone und drittem Partner. Die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung lag bei 25% bezogen auf ein Jahr und 47% bezogen auf drei Jahre. Umstellungsindikationen, respektive Gründe für den Therapiewechsel lagen bei 4.999 (23%) der Patienten vor: Hauptsächlich wurde aufgrund von Nebenwirkungen (40%) gewechselt; virologisches Versagen war selten (8%). Diese Daten werden durch eine aktuelle Publikation aus der ICONA-Kohorte bestätigt, in der Umstellungen im Zeitraum von Januar 2008 bis Oktober 2014 bei 4.052 Patienten untersucht wurden: Umstellungsindikationen, respektive Umstellungsgründe waren Therapievereinfachung (29%), Nebenwirkungen (21%), Toxizitäten (19%) und virologisches Versagen (8%) [7].

Altersspezifische Verordnungsdaten liegen nicht vor; da jedoch weder klinische Evidenz noch Leitlinien auf gravierende Unterschiede hinsichtlich der eingesetzten Therapiestrategien hinweisen, ist davon auszugehen, dass die getroffenen Aussagen für Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren gleichermaßen gelten. Ein substanzspezifischer Therapiestandard bei der Umstellung vorbehandelter Patienten existiert nicht. Ebenso wie in der Initialtherapie wird jedoch die Kombination von zwei NRTI mit einem dritten Partner auch bei der Umstellung bevorzugt und bei frühen Umstellungen primär eingesetzt.

## Gesamt-Zusammenfassung

### *Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation*

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis definiert sich aus der klinischen Evidenz, der konsentierten Befürwortung durch einschlägige Fachkreise (Leitlinien) und dem breiten klinischen Einsatz. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis ist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren somit die Substanzklassen-Kombination aus zwei NRTI + drittem Partner; dieser umfasst die Substanzklassen-Kombinationen aus zwei NRTI + NNRTI und zwei NRTI + PI und zwei NRTI + INI.

1. Klinische Evidenz: Der Standard-of-Care ist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen ab 12 Jahre eine Substanzklassen-Kombination aus zwei NRTI mit einem NNRTI oder einem PI oder einem INI – die Substanzklassen sind als gleichberechtigt und aufgrund ihrer elementaren Unterschiede nicht als alternativ einsetzbar anzusehen. Bei den NRTI-Backbones zeigen sich virologische und verträglichkeitsbedingte Vorteile für FTC + TDF im Vergleich zu anderen Backbones. Bei den PI zeigt primär DRV/r bessere Ergebnisse hinsichtlich der virologischen Wirksamkeit und/ oder Verträglichkeit vs. andere verfügbare PI, INI zeigen sowohl virologische als auch Verträglichkeitsvorteile im Vergleich zu anderen Klassen.
2. Leitlinien: Der in allen relevanten Leitlinien empfohlene Standard-of-Care in der HIV-Therapie ist sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren eine Substanzklassen-Kombination von zwei NRTI mit einem dritten Partner aus der Klasse der NNRTI oder PI oder INI. Die verschiedenen Substanzklassen, respektive Substanzen und ihre Kombinationen werden weder priorisiert noch in eine Rangfolge gesetzt; sie werden als gleichberechtigt bewertet und empfohlen. Übereinstimmend empfohlen werden:

Tabelle 3-11: Übersicht über die mit großer Übereinstimmung empfohlenen Substanzen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen

<b>NRTI-Backbone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FTC/TDF (Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil)<sup>a</sup></li> <li>• ABC/3TC (Abacavir/ Lamivudin)<sup>a</sup></li> </ul>	+	<b>NNRTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV (Efavirenz)</li> <li>• RPV (Ralpivirin)</li> </ul>
			<b>PI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DRV/r (Darunavir/r)</li> <li>• ATV/r (Atazanavir/r)</li> </ul>
			<b>INI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RAL (Raltegravir)</li> <li>• DTG (Dolutegravir)</li> <li>• EVG/co (Elvitegravir/co)<sup>b</sup></li> </ul>
<sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [5] <sup>b</sup> nur als Fixkombination mit FTC/TDF verfügbar /co=Geboostert mit Cobicistat, /r=Geboostert mit Ritonavir, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor				

In den jüngst aktualisierten US-amerikanischen Leitlinien werden sowohl ATV/r als auch EFV aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht mehr bevorzugt, sondern nur mehr nachrangig empfohlen [94]. Die Entscheidung zu ATV/r basiert auf den höheren nebenwirkungsbedingten Abbruchraten im Vergleich zu DRV/r und RAL (jeweils in Kombination FTC + TDF) in einer großen unabhängigen Studie (ACTG 5257). Die Entscheidung zu EFV beruht auf den Bedenken hinsichtlich des ungünstigen zentralnervösen Nebenwirkungsprofils und der möglichen Assoziation zu Suizid. In den spanischen Leitlinien werden nach der diesjährigen Aktualisierung nur mehr INI-basierte Regime empfohlen [98]. Auch in den vor wenigen Monaten aktualisierten britischen Leitlinien wird EFV primär aufgrund der zentralnervösen Nebenwirkungen und des ungünstigen metabolischen Profils sowie aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit gegenüber DTG, RAL und RPV (Subgruppen) nicht mehr bevorzugt empfohlen [97]. Es ist davon auszugehen, dass die genannten Veränderungen sich auch in den anderen relevanten Leitlinien zeitnah niederschlagen werden.

Tabelle 3-12: Übersicht über die mit großer Übereinstimmung empfohlenen Substanzen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren

<b>NRTI-Backbone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FTC/TDF (Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil)<sup>a</sup></li> <li>• ABC/3TC (Abacavir/ Lamivudin)<sup>a</sup></li> </ul>	+	<b>NNRTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV (Efavirenz)</li> </ul>
			<b>PI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DRV/r (Darunavir/r)</li> <li>• ATV/r (Atazanavir/r)</li> <li>• LPV/r (Lopinavir/r)</li> </ul>
<sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [5] /r=Geboostert mit Ritonavir, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor				

3. Klinische Praxis: Auch hier zeigt sich, dass die Kombination eines NRTI-Backbones mit einem dritten Partner aus einer der drei Klassen (NNRTI oder PI oder INI) den Therapiestandard darstellt, nicht jedoch eine spezifische Klasse oder eine spezielle Substanzkombination. Alle Substanzklassen werden entsprechend der Evidenz und Leitlinienempfehlung in der klinischen Praxis breit patientenindividuell eingesetzt. Die Verteilung der Substanzklassen hat sich dabei über die letzten Jahre deutlich zugunsten der INI verschoben: Diese werden mittlerweile am häufigsten eingesetzt; begründet ist dies mit der sehr guten Wirksamkeit und ebensolchen Verträglichkeit sowie dem günstigen Interaktionsprofil. Separate Verordnungsdaten zu Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren liegen nicht vor.

Die Auswahl einer einzigen zVT entspricht weder der klinischen Evidenz noch der Leitlinienempfehlung noch der klinischen Praxis und kann demzufolge auch nicht als allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis angesehen werden.

Die zVT soll der zugelassenen Population entsprechen. Die Auswahl einer einzigen zVT würde entsprechend nur einen Teil der für EVG/COBI/FTC/TAF in Frage kommenden Patienten abbilden und nicht die komplette Population.

Darüber hinaus besteht durch den Wegfall des Wirtschaftlichkeitskriteriums bei der Bestimmung der zVT auch gar nicht die Notwendigkeit der Festlegung einer einzigen zVT.

Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittel-Anwendungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen bereits festgestellt ist. Dies betrifft bei erwachsenen Patienten die Substanzkombinationen FTC/RPV/TDF (Eviplera<sup>®</sup>) [19], EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild<sup>®</sup>) [12] und DTG/ABC/3TC (Triumeq<sup>®</sup>) [13] sowie die Einzelsubstanzen RPV (Edurant<sup>®</sup>) [18] und DTG (Tivicay<sup>®</sup>) [14]. Dabei wurde für alle Produkte mit Ausnahme von EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild<sup>®</sup>) ein Zusatznutzen im Vergleich zur zVT, bestehend aus Efavirenz in Kombination mit FTC + TDF oder ABC + 3TC, festgestellt. Alle Substanzen respektive Substanzkombinationen werden in nationalen und internationalen Leitlinien gleichermaßen empfohlen. DTG (Tivicay<sup>®</sup>) respektive die Kombination DTG/ABC/3TC (Triumeq<sup>®</sup>) wird bei Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren empfohlen, zudem liegen für beide Produkte für Jugendliche im Alter von über 12 Jahren abgeschlossene Nutzenbewertungen vor. Die bewerteten Produkte sind somit nicht nur aufgrund der klinischen Evidenz, der Leitlinien und der klinischen Praxis, sondern im Wesentlichen auch entsprechend der Kriterien zur Festlegung der zVT gemäß Verfahrensordnung (VerfO) zu berücksichtigen.

Demgemäß sind somit folgende Wirkstoffkombinationen als zVT für EVG/COBI/FTC/TAF bei Erwachsenen heranzuziehen; je nach Nierenfunktion sind dabei gegebenenfalls Dosis und/oder Dosisfrequenz gemäß der Angaben in der Fachinformation zu adaptieren:

Tabelle 3-13: Zweckmäßige Vergleichstherapien für EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen

<b>NNRTI-Backbone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FTC/TDF (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil)<sup>a</sup></li> <li>• ABC/3TC (Abacavir/ Lamivudin)<sup>a</sup></li> </ul>	+	<b>NNRTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV (Efavirenz)</li> <li>• RPV (Ralpivirin)</li> </ul>
			<b>PI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DRV/r (Darunavir/r)</li> <li>• ATV/r (Atazanavir/r)</li> </ul>
			<b>INI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RAL (Raltegravir)</li> <li>• DTG (Dolutegravir)</li> <li>• EVG/co (Elvitegravir/co)<sup>b</sup></li> </ul>
<sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [5] <sup>b</sup> nur als Fixkombination mit FTC/TDF verfügbar /co=Geboostert mit Cobicistat, /r=Geboostert mit Ritonavir, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor				

Wichtig ist im Hinblick auf die derzeit empfohlenen Substanzen der Hinweis, dass EFV in allen im Jahr 2015 aktualisierten Leitlinien nicht mehr bevorzugt empfohlen wird.

Entsprechend sind für Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren für EVG/COBI/FTC/TAF folgende zVT – je nach Substanz gegebenenfalls Dosis-adaptiert – heranzuziehen:

Tabelle 3-14: Zweckmäßige Vergleichstherapien für EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren

<b>NRTI-Backbone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FTC/TDF (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil)<sup>a</sup></li> <li>• ABC/3TC (Abacavir/ Lamivudin)<sup>a</sup></li> </ul>	+	<b>NNRTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV (Efavirenz)</li> </ul>
			<b>PI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DRV/r (Darunavir/r)</li> <li>• ATV/r (Atazanavir/r)</li> <li>• LPV/r (Lopinavir/r)</li> </ul>
			<b>INI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DTG (Dolutegravir)</li> </ul>
<sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [5] /r=Geboostert mit Ritonavir, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor				

Die vom G-BA festgelegten zVT für nicht antiretrovirale vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren entsprechen somit jeweils einer der zVT.

### ***Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation***

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis definiert sich aus der klinischen Evidenz, der konsentierten Befürwortung durch einschlägige Fachkreise (Leitlinien) und dem breiten klinischen Einsatz.

1. Klinische Evidenz: Der Standard-of-Care in der antiretroviralen Therapie ist eine Substanzklassen-Kombination aus zwei NRTI + drittem Partner aus einer anderen Klasse (PI, NNRTI oder INI); dessen ungeachtet muss bei einer Umstellung in Abhängigkeit von Vorbehandlung und Umstellungsindikation, respektive dem Grund für die Umstellung zum Teil von dieser Substanzklassen-Kombination abgewichen werden. Es existiert eine breite Varianz verschiedener Substanzkombinationen, die den medizinischen Bedarf an unterschiedlichen Optionen sowohl hinsichtlich der verschiedenen Substanzen innerhalb einer Substanzklasse als auch hinsichtlich verschiedener Substanzklassen deutlich widerspiegeln. Im Hinblick auf die Therapiestrategie zeigen sich keine Unterschiede zwischen der Behandlung von Erwachsenen und der von Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.
2. Leitlinien: Generell wird in den Empfehlungen zur Umstellung zwischen supprimierten Patienten und Patienten mit virologischem Versagen unterschieden. Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich an der Vorbehandlung, der Umstellungsindikation (beispielsweise Nebenwirkungen, virologisches Versagen), respektive dem Grund für den Wechsel (beispielsweise Vereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren – das führt zu einer erheblichen Varianz an möglichen Kombinationen, die für die Therapiesequenzierung und Sicherstellung einer dauerhaften virologischen Suppression unabdingbar sind. Bei der Umstellung supprimierter Patienten wird in der Regel die Beibehaltung einer Dreifachtherapie aus der Kombination von zwei NRTI mit einem dritten Partner empfohlen. Bei Unverträglichkeiten sollte die verursachende Substanz möglichst innerhalb der Klasse ausgetauscht werden. Zur Verbesserung der Adhärenz sollte auf neuere Substanzen oder Formulierungen mit niedrigerer Tablettenzahl und/ oder Dosisfrequenz umgestellt werden.

Bei Patienten mit virologischem Versagen sollte das neue Regime mindestens zwei, besser drei auf Basis eines aktuellen, während der versagenden Therapie durchgeführten Resistenztests aktive Substanzen enthalten. Auch in den Leitlinien zeigen sich hinsichtlich der empfohlenen Therapiestrategie keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen der Behandlung von Erwachsenen und der von Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren.

3. Klinische Praxis: Insbesondere bei der frühen und/ oder rein verträglichkeitsbedingten Umstellung vorbehandelter Patienten wird in der Regel die Kombination von zwei NRTI mit einem dritten Partner beibehalten – ein substanzspezifischer Therapiestandard existiert nicht. In Abhängigkeit von Vorbehandlung und Umstellungsindikation, respektive Umstellungsgrund wird bei einer Umstellung auch auf andere Therapievarianten zurückgegriffen. Wie in den Leitlinien zeigt sich auch in der klinischen Praxis, dass die Therapie vorbehandelter Patienten hochindividualisiert erfolgen muss. Altersspezifische Verordnungsdaten liegen nicht vor. Da jedoch weder klinische Evidenz noch Leitlinien auf gravierende Unterschiede hinsichtlich der eingesetzten Therapiestrategien hinweisen, ist davon auszugehen, dass die getroffenen Aussagen für Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren gleichermaßen gelten.

Insgesamt zeigen Leitlinienempfehlungen und klinische Praxis deutlich die Komplexität und den medizinischen Bedarf in der antiretroviralen Therapie:

Die Zielsetzung einer antiretroviralen Therapie ist die dauerhafte virologische Suppression. Um diese auch für Patienten mit Resistenzmutationen, Unverträglichkeiten oder Adhärenzproblemen lebenslang sicherzustellen, ist eine Bandbreite von verschiedenen Therapiealternativen zur Umstellung und Therapiesequenzierung zwingend notwendig. Unabhängig von der Umstellungsindikation sind somit sowohl unterschiedliche Substanz-Optionen innerhalb einer Substanzklasse als auch verschiedene Substanzklassen für eine dauerhaft erfolgreiche Therapie erforderlich. Vor diesem Hintergrund kann es nicht einen einzigen Therapiestandard geben. Dies wurde bestätigt durch den G-BA, der auf Basis dieser Tatsache in den Verfahren 2013-B-017 (EVG/COBI/FTC/TDF [113]), 2013-B-064 (FTC/RPV/TDF [114]), 2014-02-15-D-099 (DTG<sup>1</sup>, [14]) und 2014-10-01-D-131 (DTG/ABC/3TC [13]) für die Patientenpopulation vorbehandelter HIV-1-infizierter Patienten unabhängig vom Alter<sup>2</sup> eine individuelle antiretrovirale zVT festgestellt hat.

Entsprechend der Ausführungen ist für den Wirkstoff EVG/COBI/FTC/TAF für die Patientenpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patientenpopulation (Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren) somit folgende zVT heranzuziehen:

- 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.

Die Umsetzung und Operationalisierung der zVT für vorbehandelte Patienten richtet sich nach dem Therapiestatus:

- Bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen eine Umstellungsindikation vorliegt, ist die zVT der Wechsel auf eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel. Eine Umstellungsindikation ist dabei konkret definiert als „insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“. Die Wechseloption kann für die jeweiligen Patienten à priori, d. h. vor der Randomisierung, für die individuelle Umstellungsindikation in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, festgelegt werden.
- Bei antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, ist die zVT die unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie.

Die Patienten mit und ohne Umstellungsindikation lassen sich formal nach dem Grad der medizinischen Notwendigkeit der Umstellung differenzieren: Bei Vorliegen von Therapieversagen, Nebenwirkungen, Toxizitäten und ihrer Vermeidung, Adhärenzproblemen, potentiellen Interaktionen und Komorbiditäten ist die Umstellung der Therapie medizinisch notwendig und damit indiziert. Eine Umstellung zur Therapievereinfachung wie die Reduktion von Tablettenzahl oder Dosisfrequenz wird zwar in den Leitlinien empfohlen und ist in der klinischen Praxis häufig und auch grundsätzlich sinnvoll, aber medizinisch nicht zwingend notwendig (nachrangig) und stellt damit auch keine Indikation im eigentlichen Sinne dar.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Vorbereitung des Antrags auf eine Beratung nach § 8 AM NutzenV durch den G-BA wurde im Oktober und November 2014 eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Behandlung der HIV-1-Infektion von Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren“ durchgeführt [119]. Nach Einreichung der G-BA-Beratungsanforderung wurden sowohl die Fachinformationen zu den einzelnen Substanzen wie auch die Leitlinien aktualisiert.

Die Überprüfung, welche der empfohlenen Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung für die Indikation zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die mit dem HIV-1 infiziert sind und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (Tabelle 3-2), erfolgte anhand der jeweiligen Fachinformationen auf der Internetseite der „Roten Liste“ ([www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de)).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid). Stand der Information: November 2015.
- [2] Kidney Disease Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international, Suppl.* 2013;3(1):1-150.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-006. Kombination Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren. 16. März 2015.
- [4] Gilead Sciences GmbH. Briefing zur Beratungsanforderung § 35a. Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation. Januar 2015.
- [5] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 1.0 vom 13. Mai 2014.
- [6] Abgrall S, Ingle SM, May MT, Costagliola D, Mercie P, Cavassini M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS.* 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [7] Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T, et al. Discontinuation of initial antiretroviral therapy in clinical practice: moving towards individualized therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* 2015; Publish Ahead of Print.
- [8] Hart E, Curtis H, Wilkins E, Johnson M. National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naive patients. *HIV Med.* 2007 Apr;8(3):186-91.
- [9] Helleberg M, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen G, Pedersen C, Nielsen L, et al. Decreasing rate of multiple treatment modifications among individuals who initiated antiretroviral therapy in 1997-2009 in the Danish HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 2013;18:345-54.
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil. 2012.
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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/Tenofovirdisoproxil. 5. Dezember 2013.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
- [16] Gilead Sciences GmbH. Briefing zur Beratungsanforderung § 35a. Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation. Januar 2015.
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin. 5. Juli 2012.
- [19] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil. 5. Juli 2012.
- [20] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [21] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [22] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Juli 2015.
- [23] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Videx 125 mg/200 mg/250 mg/400 mg magensaftresistente Hartkapseln (Didanosin). Stand der Information: Juni 2014.
- [24] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Juni 2015.
- [25] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: Juni 2015.
- [26] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: April 2015.
- [27] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: April 2015.
- [28] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 150 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: April 2015.

- [29] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zerit 20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln (Stavudin). Stand der Information: März 2014.
- [30] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2015.
- [31] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 204 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2015.
- [32] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 163 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2015.
- [33] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 123 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2015.
- [34] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2015.
- [35] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Dezember 2014.
- [36] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: September 2012.
- [37] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: April 2015.
- [38] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen (Zidovudin). Stand der Information: April 2015.
- [39] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: April 2015.
- [40] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Mai 2015.
- [41] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Juli 2015.
- [42] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: April 2015.
- [43] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: April 2015.
- [44] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 30 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Efavirenz). Stand der Information: November 2014.
- [45] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 25 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Mai 2014.
- [46] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 100 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Mai 2014.
- [47] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Mai 2014.
- [48] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Juli 2014.
- [49] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: Juli 2014.
- [50] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Juli 2014.
- [51] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 100 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Juli 2014.

- [52] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: April 2013.
- [53] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Tabletten (Raltegravir). Stand der Information: März 2014.
- [54] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: April 2014.
- [55] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 75 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [56] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 150 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [57] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [58] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [59] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [60] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [61] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2015.
- [62] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2015.
- [63] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Crixivan 200 mg/400 mg Hartkapseln (Indinavir). Stand der Information: Juli 2014.
- [64] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [65] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [66] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [67] Roche Registration Limited. Fachinformation Viracept 250 mg Filmtabletten (Nelfinavir). Stand der Information: Juni 2012.
- [68] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [69] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [70] Roche Registration Limited. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: Mai 2014.
- [71] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: Juni 2015.
- [72] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Tipranavir). Stand der Information: August 2014.
- [73] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2014.
- [74] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 25 mg/100 mg Kautabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2014.
- [75] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Juli 2015.

- [76] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: September 2014.
- [77] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juni 2015.
- [78] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Mai 2015.
- [79] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Juni 2015.
- [80] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 150 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: April 2015.
- [81] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: April 2015.
- [82] Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: März 2014.
- [83] Bundessozialgericht. Urteil vom 16.06.1999 – B 1 KR 4/98 R. 1999.
- [84] Vieira MC, Kumar RN, Jansen JP. Comparative effectiveness of efavirenz, protease inhibitors, and raltegravir-based regimens as first-line treatment for HIV-infected adults: a mixed treatment comparison. *HIV Clin Trials*. 2011 Jul-Aug;12(4):175-89.
- [85] Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(1):e52562.
- [86] Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*. 2011 Jan 28;25(3):279-90.
- [87] Camacho R, Teofilo E. Antiretroviral therapy in treatment-naïve patients with HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011 Dec;6 Suppl 1:S3-11.
- [88] Jayaweera D, Dilanchian P. New therapeutic landscape of NNRTIs for treatment of HIV: a look at recent data. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Dec;13(18):2601-12.
- [89] Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. *PLoS One*. 2014;9(5):e97482.
- [90] Vigano A, Manfredini V, Penagini F, Giacomet V, Zuccotti GV. Antiretroviral drugs in HIV-infected children. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2011 Jul;64(1):1-3.
- [91] Ford N, Flexner C, Vella S, Ripin D, Vitoria M. Optimization and simplification of antiretroviral therapy for adults and children. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013 Nov;8(6):591-9.
- [92] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren. Richtlijn HIV. 2.2. Keuze van antiretrovirale therapie bij naïeve volwassen patiënten. 2015.
- [93] Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014 Jul 23-30;312(4):410-25.

- [94] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. 2015.
- [95] New York State Department of Health AIDS Institute. Antiretroviral therapy. 2015.
- [96] Australasian Society for HIV Medicine. Antiretroviral Guidelines (US DHHS Guidelines with Australian Commentary). 2015. URL: <http://arv.ashm.org.au/> (aufgerufen am: 19.11.2015).
- [97] Churchill D, Waters L, Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, et al. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy. 2015.
- [98] Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). 2015.
- [99] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2014 du rapport 2013. 2014.
- [100] HIV AIDS Italian Expert Panel. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (18 Dicembre 2014). 2014.
- [101] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 8.0. 2015.
- [102] Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. HIV Med. 2015 Feb 3.
- [103] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Version 03\_2013 vom 17. März 2013.
- [104] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren. Hoofdstuk 3. Behandeling van HIV-1 infectie bij kinderen. 2014.
- [105] Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2015.
- [106] Sociedad Espanola de Infectologia Pediatrica. Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH (Actualización Marzo de 2012). 2012.
- [107] Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. Ann Intern Med. 2014 Oct 7;161(7):461-71.
- [108] Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. Ann Intern Med. 2014 Jul 1;161(1):1-10.
- [109] Curran A, Ribera E. From old to new nucleoside reverse transcriptase inhibitors: changes in body fat composition, metabolic parameters and mitochondrial toxicity after the switch from thymidine analogs to tenofovir or abacavir. Expert Opin Drug Saf. 2011 May;10(3):389-406.
- [110] Cruciani M, Martí-Carvajal AJ, Mengoli C, Serpelloni G, Bovo C, Moyle G. Abacavir versus other nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone therapies for

- treatment of HIV infection (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;Issue 11. Art. No.: CD009390. DOI: 10.1002/14651858.CD009390.
- [111] Sarmiento-Castro R, Vasconcelos C, Aguas MJ, Marques R, Oliveira J. Virologic suppression in treatment-experienced patients after virologic rebound or failure of therapy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011 Dec;6 Suppl 1:S12-20.
- [112] Cossarini F, Spagnuolo V, Gianotti N, Carbone A, Lazzarin A, Castagna A. Management of HIV infection after triple class failure. *New Microbiol*. 2013 Jan;36(1):23-39.
- [113] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-017. Kombination Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind. 29. Mai 2013.
- [114] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-064. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil zur Behandlung der HIV-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten erwachsenen Patienten ohne virologisches Versagen in der Vorgeschichte. 28. August 2013.
- [115] Boyle A, Sonecha S, Mandalia S, Nelson M. An investigation into frequency and reasons why patients switch antiretroviral therapy and which antiretrovirals are commonly implicated in toxicity. Oral #0312. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2012.
- [116] Tacias M, Viciano P, Deig E, Arranz J, Pasquau J, Vera F, et al. Reasons for antiretroviral treatment changes in Spanish HIV 1 patients in 2011: SWITCH AUDIT study Poster P292. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2012.
- [117] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren. 2.4. Richtlijn anti-retrovirale therapie bij voorbehandelde patiënten. 2015.
- [118] Sax PE, Tierney C, Collier AC, Daar ES, Mollan K, Budhathoki C, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis*. 2011 Oct 15;204(8):1191-201.
- [119] Gilead Sciences GmbH. Leitlinien- und Literaturrecherche zur Therapiesituation bei der Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren. 2014.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Kurzer Überblick über die Erkrankung**

##### ***Das HI-Virus***

HIV-1 ist ein Retrovirus und gehört zur Familie der Lentiviren. Es befällt primär Zellen des Immunsystems (unter anderem CD4-exprimierende Lymphozyten und T-Helferzellen, im Folgenden unter dem Begriff „CD4-Zellen“ zusammengefasst) und nutzt sie zu seiner Vermehrung: Nach dem Umschreiben der viralen Ribonukleinsäure (RNA) in provirale Desoxyribonukleinsäure (DNA) wird diese in das Wirtsgenom integriert und damit die persistierende Infektion implementiert. Die Zahl und die Funktionsfähigkeit der CD4-Zellen nimmt entsprechend im Verlauf der HIV-Infektion ab, was zu einer zunehmenden Schwächung des Immunsystems führt. Die Replikationsrate von HIV-1 ist extrem hoch ( $10^8$  –  $10^9$  Viren/ Tag) und darüber hinaus auch ausgesprochen fehlerträchtig. Die Folge ist eine ebenfalls hohe Mutationsrate, wodurch – neben replikationsinkompetenten Viren – eine Vielzahl von nah verwandten, aber doch genetisch unterschiedlichen Varianten respektive „Quasispezies“ entsteht. Vor allem Medikamente üben einen Selektionsdruck auf bestimmte, in der Regel vorbestehende Virusmutanten aus, was zur Selektion und Replikation resistenter Mutanten führt [1].

Eine Übertragung und damit eine Infektion mit dem HI-Virus findet im Wesentlichen durch ungeschützten sexuellen Kontakt mit einem infizierten Partner (insbesondere bei nachweisbarer Viruslast), den gemeinsamen Gebrauch von Spritzenutensilien, meist unter Drogenabhängigen, und im Rahmen der Übertragung von einer HIV-infizierten Mutter auf das Neugeborene (vor der Geburt, unter der Geburt oder durch Stillen) statt [1].

##### ***Verlauf der HIV-Infektion***

In Abhängigkeit von der Viruslast beziehungsweise der CD4-Zellzahl (Abbildung 1) verläuft die HIV-Infektion in drei Phasen: 1. Akute Phase, 2. Chronische Phase und 3. AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).

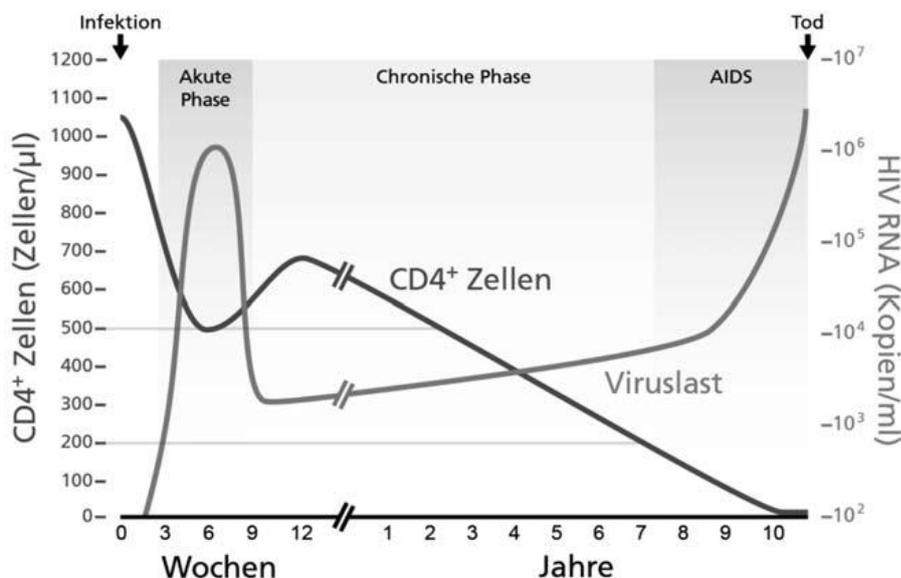


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion bei Erwachsenen

Quelle: Rockstroh (2014) [1]

### Akute Phase

Die **akute Infektion** mit HIV führt bei etwa der Hälfte der Betroffenen einige Tagen bis Wochen nach Ansteckung zu allgemeinen Infektionszeichen wie Fieber, Lymphknotenschwellung, allgemeinem Krankheitsgefühl oder flüchtigen Hautausschlägen. Parallel zum Abfall der CD4-Zellzahl ist in der Regel eine sehr hohe Viruslast messbar. Nach etwa einem Monat gehen die klinischen Symptome zurück und die Viruslast vermindert sich entsprechend und erreicht ein stabiles Niveau bei etwa 1% des Ausgangswerts („viraler Setpoint“) [1]. Die Höhe des viralen Setpoints bestimmt dabei entscheidend die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression [2].

Tabelle 3-15: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression

Viraler Setpoint (Viruslast, gemessen 12-36 Monate nach Serokonversion)	Prozentsatz der Personen, bei denen 10 Jahre nach Serokonversion AIDS auftrat
≥100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	72%
10.000-99.999 HIV-1-RNA-Kopien/mL	52%
1.000-9.999 HIV-1-RNA-Kopien/mL	22%
<1.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	0%

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure

Parallel dazu steigt die Zahl der CD4-Zellen nach anfänglichem Abfall wieder an, wenn auch nicht auf das ursprüngliche Niveau [1].

### *Chronische Phase*

- Asymptomatische Phase (Latenzphase) (Stadium A; Tabelle 3-16): Auf die akute Phase folgt eine Periode von durchschnittlich acht bis zehn Jahren, in der die meisten Patienten klinisch asymptomatisch sind [3, 4]. Während dieser Zeit repliziert das Virus fortlaufend, insbesondere in den lymphatischen Organen, wobei es zu einem kontinuierlichen und progredienten Abfall der CD4-Zellen im Blut kommt [5-7]. Die damit einhergehende permanente Hyperaktivierung des Immunsystems und die fortschreitende Verminderung der CD4-Zellen resultieren letztendlich in ersten klinischen Symptomen (siehe „Symptomatische Phase“) [4, 8, 9], aber auch unspezifische Erscheinungen wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Durchfälle oder Fieber.
- Symptomatische Phase (Stadium B; Tabelle 3-16): In der symptomatischen Phase steigt die Viruslast im Plasma exponentiell an, während die CD4-Zellzahlen drastisch zurückgehen. Als Folge treten unterschiedliche Erkrankungen und Beschwerden auf, beispielsweise Infektionen durch Bakterien (Listeriose), Viren (Herpes Zoster, orale Leukoplakie), Pilze (Candidosen) oder Parasiten (bazilläre Angiomatose). Des Weiteren entwickeln die Patienten mitunter subfebrile Temperaturen, eine chronische Diarrhoe oder periphere Neuropathien. Bei Frauen werden zudem Entzündungen des kleinen Beckens mit Tuben- oder Ovarialabszessen sowie zervikale Dysplasien beobachtet (Tabelle 3-17).

### *Krankheitsphase (AIDS) (Stadium C; Tabelle 3-16)*

Sinkt die Zahl der CD4-Zellen unter den kritischen Schwellenwert von 200 Zellen/ $\mu$ L, liegt ein schwerer Immundefekt vor. Die Folge sind schwere, lebensbedrohliche opportunistische Infektionen und bösartige Tumore. Opportunistische Infektionen werden im Allgemeinen durch verschiedene weit verbreitete Erreger verursacht, die für immunkompetente Menschen im Normalfall keine Gefahr darstellen. Diese Erkrankungen werden als AIDS-definierende Ereignisse bezeichnet (Tabelle 3-17). Untherapiert führen sie, wie oben erwähnt, nach individuell unterschiedlich langer Zeit – oft innerhalb eines Jahres [10, 11] – schließlich zum Tod.

### ***Stadieneinteilung und klinische Kategorisierung der HIV-Infektion***

Die CD4-Zellzahl und die klinische Präsentation des Patienten werden zur Einteilung in Krankheitsstadien gemäß Centers for Disease Control and Prevention (CDC-)Klassifikation herangezogen (Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17). Grundsätzlich gilt, dass ein Patient bei Progression der Erkrankung neu klassifiziert wird, aber keine Rückstufung möglich ist [12].

Tabelle 3-16: Einteilung der HIV-Erkrankung bei Erwachsenen nach der CDC-Klassifikation von 1993

Klinik / CD4-Zellen	Asymptomatische oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS-Erkrankungen <sup>a</sup>
>500/ $\mu$ L	A1	B1	C1
200-499/ $\mu$ L	A2	B2	C2
<200/ $\mu$ L	A3	B3	C3

Quelle: Rockstroh (2014) [1]  
<sup>a</sup> Zu den AIDS-Erkrankungen beziehungsweise Klinik siehe Tabelle 3-17  
 AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CD4=Cluster of Differentiation 4, HIV=Humanes Immundefizienzvirus

Tabelle 3-17: Klinische und Labor-Kategorisierung der CDC-Klassifikation

Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation		
A	B	C
Asymptomatische HIV-Infektion <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion</li> <li>• Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)</li> </ul>	Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bazilläre Angiomatose</li> <li>• Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses</li> <li>• Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom</li> <li>• Idiopathische thrombozytopenie Purpura</li> <li>• Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5° oder eine &gt;1 Monat bestehende Diarrhoe</li> <li>• Listeriose</li> <li>• Orale Haarleukoplakie (OHL)</li> <li>• Oropharyngeale Candidose</li> <li>• Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (&gt;1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist</li> <li>• Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ</li> <li>• Periphere Neuropathie</li> </ul>	AIDS-definierende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen</li> <li>• Candidose, ösophageal</li> <li>• Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)</li> <li>• CMV-Retinitis (mit Visusverlust)</li> <li>• Enzephalopathie, HIV-bedingt</li> <li>• Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (&gt;1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)</li> <li>• Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Isosporiasis, chronisch, intestinal, &gt;1 Monat bestehend</li> <li>• Kaposi-Sarkom</li> <li>• Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Kryptokokkose, extrapulmonal</li> <li>• Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, &gt;1 Monat bestehend</li> <li>• Lymphom, Burkitt</li> <li>• Lymphom, immunoblastisches</li> <li>• Lymphom, primär zerebral</li> <li>• Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Mycobacterium, andere oder</li> </ul>

<b>Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation</b>		
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
		nicht-identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumocystis-Pneumonie</li> <li>• Pneumonien, bakteriell rezidivierend (&gt;2 innerhalb eines Jahres)</li> <li>• Progressive multifokale Leukenzephalopathie</li> <li>• Salmonellen-Septikämie, rezidivierend</li> <li>• Tuberkulose</li> <li>• Toxoplasmose, zerebral</li> <li>• Wasting-Syndrom</li> <li>• Zervixkarzinom, invasiv</li> </ul>
<b>Laborkategorien der CDC-Klassifikation</b>		
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
Anzahl der Helferzellen/ $\mu\text{L}$	Anzahl der Helferzellen/ $\mu\text{L}$	Anzahl der Helferzellen/ $\mu\text{L}$
$\geq 500$	200–499	<200
Quelle: Rockstroh (2014) [1], Centers for Disease Control and Prevention (2008) [12] AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CDC=Center for Disease Control and Prevention, CMV=Zytomegalie-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, LAS=Lymphadenopathiesyndrom (Persistierende generalisierte Lymphadenopathie), OHL=Orale Haarleukoplakie		

## Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

### *Epidemiologie*

HIV-Infektionen traten in Deutschland in den letzten zehn Jahren vorwiegend bei 25- bis 40-Jährigen auf [13]. Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (81,2%) häufiger als bei Frauen (18,7%; keine Angaben: 0,1%; Stand: 1. März 2015) [13]. Die geschätzte Zahl der HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt (klinisches AIDS oder CD4-Zellzahl <200 Zellen/ $\mu\text{L}$ ) im Jahr 2013 liegt zwischen 1.100 und 1.300 Patienten (Stand: Ende 2013) [14].

### *Alter*

Mit dem Alter sinkt die Fähigkeit des Immunsystems zur Regeneration, sodass das Risiko für rasche CD4-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation steigt (siehe [15] und darin zitierte Quellen). Ein höheres Lebensalter ist mit einer höheren Progressionsrate assoziiert [15]. Dies zeigt sich bei einer unbehandelten HIV-Infektion beispielsweise anhand der Abhängigkeit des medianen Überlebens und der medianen Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion [16]:

Tabelle 3-18: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion

Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion	medianes Überleben (Jahre) [95%-KI]	mediane Zeit bis zur Entwicklung von AIDS (Jahre) [95%-KI]
15 bis 24 Jahre	12,5 Jahre [12,1; 12,9]	11,0 Jahre [10,7; 11,7]
45 bis 54 Jahre	7,9 Jahre [7,4; 8,5]	7,7 Jahre [7,1; 8,6]

Quelle: Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival (2000) [16]  
AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, KI=Konfidenzintervall

Bei Vorliegen eines hohen kardiovaskulären Risikos (beispielsweise Risiko für kardiovaskuläre Ereignis >20% in den nächsten zehn Jahren) sollte ein früherer Therapiebeginn in Erwägung gezogen werden. Aufgrund der abnehmenden Immundefunktion stellt das Alter des Patienten im Zweifel eine Indikation für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar [15].

### ***Geschlecht***

Geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen vor allem bezüglich der Viruslast, nicht jedoch hinsichtlich der CD4-Zellzahl oder der Krankheitsprogression. Im Allgemeinen ist die Viruslast in Frauen um bis zu 41% niedriger als in Männern [17]. Dieser Unterschied hängt allerdings von der CD4-Zellzahl ab: Bei  $\leq 50$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> ist die Viruslast bei Frauen höher und bei  $>350$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> niedriger als bei Männern [18-20]. Als Ursachen werden hormonelle Unterschiede (Progesteron führt über die gesteigerte Interferon-alpha Freisetzung zu einer stärkeren Immunaktivierung, die die HIV-1-Virusreplikation unterdrückt) [21] und Faktoren, die den CD4-Zellumsatz beeinflussen (siehe [18] und [19] und darin zitierte Quellen), diskutiert. Obwohl die Viruslast bei Frauen niedriger ist als bei Männern, sind die Progressionsraten zu AIDS vergleichbar [20] und es zeigen sich keine Unterschiede bei dem virologischen Ansprechen auf eine antiretrovirale Therapie [22].

### ***Kinder und Jugendliche***

Die Zahl an HIV infizierten Kindern (Personen unter 15 Jahren) lag in den letzten Jahren relativ konstant bei geschätzten 200 in Deutschland. Dabei wurden über 95% der infizierten Kinder „vertikal“ bei der Geburt durch die Mutter infiziert. Eine HIV-Infektion im Kindesalter unterscheidet sich im Infektionsmodus, in der viralen Dynamik, Reife des Immunsystems und im klinischen Verlauf maßgeblich von der Infektion bei Erwachsenen [23]. Eine unbehandelte HIV-Infektion verläuft in zwei Phasen: Nach der Infektion steigt die Viruslast rasch auf über 100.000 Kopien/mL an und nimmt danach über vier bis fünf Jahre nur langsam ab. Ohne entsprechende antiretrovirale Therapie stellen sich bei etwa 10-25% der Säuglinge AIDS-definierende Erkrankungen innerhalb des ersten Lebensjahres ein [24].

## Therapieziele und Zielpopulation

Das grundsätzliche Ziel der antiretroviralen Therapie ist, durch die Hemmung der HIV-Replikation und konsekutive dauerhafte Suppression der Viruslast infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren [15]. Dadurch werden Morbidität, Mortalität und Infektiosität vermindert und die Überlebenszeit verlängert.

Das virologische Ziel einer antiretroviralen Therapie ist damit die Reduktion der Viruslast auf unter die Nachweisgrenze und Verhinderung der Virusreplikation, da diese mit der Gefahr der Entwicklung Resistenz-assoziiierter Mutationen korreliert: Je geringer also die Virusreplikation, desto geringer die Gefahr für Resistenzentwicklung. Das Auftreten resistenter Virusvarianten ist auf die hohe Fehlerrate bei der Reversen Transkription („Umschreiben“ des Virusgenoms von RNA in DNA) zurückzuführen: So entstehen unter einer insuffizienten antiretroviralen Therapie ständig neue und teils resistenzrelevante Virusmutanten („Quasispezies“), die unter antiretroviraler Therapie selektiert werden und somit gegenüber dem Wildtyp-Virus einen Selektionsvorteil aufweisen. Resistente Virusmutanten sind eine wesentliche Ursache für das Auftreten eines virologischen Versagens [25]. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Tatsache, dass resistente Virusmutanten archiviert werden und somit zu einer irreversiblen und dauerhaften Resistenz gegen die entsprechende Substanz oder bei kreuzresistenten Viren gegen mehrere oder sogar alle Substanzen aus einer Substanzklasse führen können. Nur eine hohe virologische Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie und eine dauerhafte Suppression der Viruslast können Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern [15].

Der Therapiebeginn richtet sich primär nach dem immunologischen Status, sekundär sind weitere Faktoren wie beispielsweise Viruslast, Komorbiditäten oder Schwangerschaft zu berücksichtigen [15, 22, 26, 27].

Zudem sollte „ein frei und ohne Druck zustande gekommener Patientenwunsch nach einer antiretroviralen Therapie zum Schutz von Partnerinnen/Partnern als hinreichende Therapieindikation betrachtet werden“, auch wenn keine der obigen individuellen Indikationskriterien erfüllt sind [15]. Dieser „Treatment as Prevention“-Ansatz beruht primär auf den Ergebnissen der randomisierten Studie HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052 [28], in der gezeigt wurde, dass eine frühe Therapie das Transmissionsrisiko senkt und die Morbidität der behandelten HIV-Infizierten reduziert. Das Transmissionsrisiko für den HIV-negativen Partner sank um 96%, wenn der HIV-positive Partner früh (CD4-Zellzahl 350-550 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>) vs. spät (CD4-Zellzahl <200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>) behandelt wurde.

Gemäß der aktuell gültigen Version der Deutsch-Österreichischen Leitlinien soll eine antiretrovirale Therapie derzeit bei einer CD4-Zellzahl <350 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> grundsätzlich und so rasch wie vertretbar begonnen werden. Bei Vorliegen bestimmter Zusatzkriterien (Alter, Hepatitis-C-Virus [HCV]-Koinfektion, therapiebedürftige Hepatitis-B-Virus [HBV]-Koinfektion, Absinken der CD4-Zellzahl, Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL, Reduktion

der Infektiosität) soll die initiale Therapie bei einer CD4-Zellzahl  $<500$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> erfolgen; liegt die CD4-Zellzahl bei  $>500$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>, sollte in diesen Fällen eine Therapie initiiert werden. Sind die genannten Zusatzkriterien nicht gegeben, kann eine Therapie CD4-Zellzahl-unabhängig initiiert werden. Zusammengefasst ist also die Therapie derzeit bei einer CD4-Zellzahl  $<350$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> grundsätzlich indiziert; bei einer CD4-Zellzahl  $>350$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> ist die Therapieindikation individualisiert zu stellen, der Patientenwunsch ist dabei grundsätzlich zu beachten.

Die klinischen Vorteile des frühen Therapiebeginns wurden hochaktuell vollumfänglich in der START-Studie bestätigt: In dieser Studie (n=4.685) wurde ein früher Therapiebeginn (CD4-Zellzahl  $>500$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>) mit einem verzögerten Therapiebeginn (CD4-Zellzahl  $>350$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>) verglichen; der primäre Endpunkt umfasste das Auftreten schwerer AIDS-definierender oder nicht-AIDS-assoziiertes Ereignisse oder Tod [29]. Eine Interim-Analyse der vorliegenden Daten der bis Ende 2016 geplanten Studie ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für den frühen Therapiebeginn (Risikoreduktion hinsichtlich des primären Endpunkts: 53% im Vergleich zum verzögerten Therapiebeginn, 42 vs. 96 Ereignisse; HR [95%-Konfidenzintervall [KI]]: 0,43 [0,30; 0,62],  $p<0,001$ ) [30]; konsekutiv empfahl das DSMB (Data Safety Monitoring Board) am 27. Mai 2015 allen Studienteilnehmern einen Therapiebeginn anzubieten [31].

Die bis anhin vorliegende Evidenz zum frühen Therapiebeginn – deutliche Senkung des Transmissionsrisikos einerseits und Reduktion der Mortalität andererseits – hat bereits in einer Reihe von internationalen Leitlinien zu der Empfehlung geführt, eine HIV-Infektion unabhängig von immunologischem Status und/ oder zusätzlich vorliegenden Risikofaktoren grundsätzlich zu behandeln. Es ist zu vermuten, dass die deutlichen Ergebnisse der START-Studie weitere Auswirkungen auf Leitlinienempfehlungen zum Therapiebeginn haben werden.

Insbesondere vor dem Hintergrund des frühen Therapiebeginns einerseits und des „Treatment as Prevention“-Ansatzes andererseits sind heute nicht nur die virologische und immunologische Wirksamkeit, sondern vor allem auch die Verträglichkeit, das Langzeitsicherheitsprofil und die Convenience der antiretroviralen Therapie besonders wichtig: Der HIV-Infizierte verspürt in der Regel noch keinen Leidensdruck durch die Infektion und somit keine subjektive Notwendigkeit einer Behandlung – muss diese jedoch trotzdem konsequent einnehmen, um die Virusreplikation zu verhindern und die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden.

Die gleichen hohen Anforderungen im Hinblick auf virologische und immunologische Wirksamkeit, Verträglichkeit, Langzeitsicherheitsprofil und Convenience gelten auch bei der Umstellung der antiretroviralen Therapie: Eine Umstellung kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapien, Patientenwunsch oder potentiellen Interaktionen notwendig werden, oder sinnvoll im Sinne einer Therapieoptimierung sein. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime sind virologische Versagen mittlerweile selten, die Hauptindikationen, respektive Gründe für eine Therapieumstellung sind heute

Nebenwirkungen und Adhärenzprobleme [32, 33]. Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich an der Indikation, respektive dem Grund für den Wechsel (Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Verbesserung und Sicherstellung der Adhärenz durch Therapievereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren.

EVG/COBI/FTC/TAF wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem HIV-1 infiziert sind. Die HI-Viren dieser Patienten dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen.

Die Zulassung für die neue Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF umfasst somit folgende Teilpopulationen:

1. Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene
2. Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
3. Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene
4. Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg

EVG/COBI/FTC/TAF kann gemäß Zulassung bis zu einer CrCl von  $\geq 30$  mL/min eingesetzt werden; diese umfasst damit auch Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung.

Die Zielpopulation für EVG/COBI/FTC/TAF sind somit antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer Nierenfunktion  $\geq 30$  mL/min, bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Vorhandene Behandlungsmöglichkeiten in der antiretroviralen Therapie**

Durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (drei Substanzen aus mindestens zwei Substanzklassen) im Jahr 1996 hat sich die HIV-Infektion von einer tödlichen in eine chronische, allerdings nicht heilbare Infektion gewandelt, die lebenslang behandelt werden muss [34]. Ohne Therapie versterben vermutlich mehr als 90% aller HIV-infizierten Patienten an AIDS. Zwischen erster AIDS-definierender Erkrankung (opportunistische Infektionen und bösartige Tumore) und Tod vergingen in der „prä-HAART-Ära“ in der Regel zwischen zwei und vier Jahre, untherapiert verstarben die Patienten oft innerhalb nur eines Jahres [10, 11, 35]. Mit der Verfügbarkeit der antiretroviralen Kombinationstherapie lässt sich die Krankheitsprogression bis hin zu AIDS oder Tod heute verhindern. Mit Erreichen der maximalen Suppression der HIV-RNA kommt es in aller Regel auch zu einer Erholung der CD4-Zellzahlen und zu einer fast normalen Lebenserwartung [1]. Nach Einführung der ersten antiretroviralen Kombinationstherapie sank nicht nur die Inzidenz von AIDS in Europa, sondern auch einige der opportunistischen Infektionen wurden kaum mehr beobachtet. Der deutliche Rückgang AIDS-assoziiierter Todesfälle in den letzten beiden Jahrzehnten deutet auf einen immer breiteren Zugang zur antiretroviralen Therapie hin [1].

Grundsätzlich ist in der antiretroviralen Therapie die Kombination verschiedener Substanzklassen zur Vermeidung der Entwicklung viraler Resistenzen essentiell, denn je nach Substanzklasse greifen antiretrovirale Substanzen an verschiedenen Stellen im viralen Replikationszyklus ein und verhindern so die Selektion Resistenz-assoziiierter Mutationen. Bei Verwendung mehrerer Substanzklassen sind in der Regel entsprechend Mutationen an mehreren Orten und in vielen Fällen an unterschiedlichen Genen des Virus erforderlich. Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass Resistenz-assoziierte Mutationen „archiviert“ werden und zu einer lebenslangen Resistenz gegen die entsprechende Substanz oder auch mehrere, wenn nicht alle Substanzen einer Substanzklasse führen.

Derzeit stehen die folgenden Substanzklassen für die antiretrovirale Therapie zur Verfügung:

1. NRTI blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase, indem sie anstelle physiologischer Nukleoside in die neu gebildete DNA-Kette eingebaut werden und als „falsche Substrate“ zum Strangabbruch führen.
2. NNRTI blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase nicht-kompetitiv, indem sie direkt an das Enzym binden. Durch die daraus resultierende Konformationsänderung wird die Funktionsfähigkeit der Reversen Transkriptase eingeschränkt.
3. PI blockieren das HIV-eigene Enzym Protease, wodurch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen. Alle aktuell eingesetzten PI sind in der Regel nur in Kombination mit einem pharmakokinetischen Verstärker zugelassen und werden entsprechend eingesetzt. Derzeit sind zwei Substanzen zur pharmakokinetischen Verstärkung in Deutschland zugelassen (Cobicistat, Ritonavir [RTV]).
4. INI blockieren das HIV-eigene Enzym Integrase und unterbinden so die Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom.

5. Entry-Inhibitoren verhindern den Eintritt des Virus in die CD4-Zelle:

- CCR5-Antagonisten blockieren den CCR5-Korezeptor, der für den Eintritt des HI-Virus in die Zelle unabdingbar ist.
- Fusionsinhibitoren unterbinden die Fusion als letzten Schritt des Eintritts von HIV in die Zielzelle über die Blockade des viralen Transmembranproteins gp41.

Der Standard in der antiretroviralen Therapie besteht aus der Kombination von zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI mit einer dritten Substanz entweder aus der Substanzklasse der NNRTI oder der PI/r oder der INI (dritter Partner) [15, 22, 26, 27, 36].

Sowohl bei der Auswahl der Initialtherapie als auch bei der Umstellung des Regimes muss beachtet werden, dass sich die Substanzklassen erheblich voneinander unterscheiden:

1. Wirkmechanismus und Resistenzprofil: NRTI und NNRTI hemmen die virale Reverse Transkriptase, PI inhibieren die Protease und INI die Integrase; CCR5-Antagonisten blockieren den für den Virus-Eintritt in die CD4-Zelle notwendigen CCR5-Korezeptor. Aufgrund der Unterschiede in den viralen Zielenzymen ergeben sich vollständig unterschiedliche Resistenzprofile; es gibt keine Kreuzresistenzen zwischen den Klassen, sodass diese Substanzklassen im Rahmen einer Kombinationstherapie entsprechend sequentiell eingesetzt werden können. Für die Initialtherapie sind Resistenzen insofern relevant, als dass in Deutschland bei 10-12% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten sind [15, 37-39]. Daher sollte vor Therapiebeginn und bei virologischem Therapieversagen eine genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte, respektive ein Tropismustest erfolgen [15]. An deren Ergebnis muss sich die Substanz(klassen)auswahl orientieren.
2. Nebenwirkungsprofil: Auch die Nebenwirkungsprofile der verschiedenen Klassen und Substanzen unterscheiden sich - so sind beispielsweise gastrointestinale Nebenwirkungen unter geboosterten PI häufig [40-53], während es unter NNRTI primär zu Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen kommt [54-66]. Bei einer Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen sollte das neue Regime dahingehend zusammengestellt werden, diese Nebenwirkungen zu vermeiden oder wenigstens zu reduzieren.
3. Metabolisierung: Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung haben die Substanzklassen unterschiedliche Wechselwirkungsprofile - insbesondere bei komorbiden Patienten muss sich die Auswahl der Substanzklasse (und Substanz) auch an den potentiellen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten orientieren.

Zusammenfassend sind derzeit in Deutschland 31 Arzneimittel (Einzelsubstanzen, Fixkombinationen oder STR) aus fünf verschiedenen Substanzklassen für die antiretrovirale Kombinationstherapie für die Behandlung HIV-1-infizierter Patienten zugelassen (Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie

Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Inhibitor (INI)	Entry-Inhibitoren <sup>a</sup>
Abacavir (Ziagen <sup>®</sup> ) [67, 68]	Efavirenz (Sustiva <sup>®</sup> ) [59-61]	Atazanavir (Reyataz <sup>®</sup> ) <sup>c</sup> [45]	Raltegravir (Isentress <sup>®</sup> ) [69, 70]	Maraviroc (Celsentri <sup>®</sup> ) <sup>a,b</sup> [71, 72]
Abacavir/ Lamivudin (Kivexa <sup>®</sup> ) [73]	Nevirapin (Viramune <sup>®</sup> ) [54, 57]	Darunavir (Prezista <sup>®</sup> ) <sup>c</sup> [46-51]	Dolutegravir (Tivicay <sup>®</sup> ) [74]	Enfuvirtid (Fuzeon <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> [75]
Didanosin (Videx <sup>®</sup> ) [76]	Nevirapin (Viramune <sup>®</sup> Retard) [55, 56, 58]	Fosamprenavir (Telzir <sup>®</sup> ) <sup>c</sup> [53, 77]		
Emtricitabin (Emtriva <sup>®</sup> ) [78, 79]	Rilpivirin (Edurant <sup>®</sup> ) <sup>b,c,d</sup> [63]	Lopinavir/ Ritonavir (Kaletra <sup>®</sup> ) [40-42]		
Lamivudin (EpiVir <sup>®</sup> ) [80-82]	Etravirin (Intelence <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> [64-66]	Ritonavir (Norvir <sup>®</sup> ) <sup>f</sup> [83, 84]		
Stavudin (Zerit <sup>®</sup> ) [85]		Saquinavir (Invirase <sup>®</sup> ) <sup>b,e</sup> [52]		
Tenofoviridisoproxil (Viread <sup>®</sup> ) [86-90]		Tipranavir (Aptivus <sup>®</sup> ) <sup>a,e</sup> [43, 44]		
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Truvada <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [91]				
Zidovudin (Retrovir <sup>®</sup> ) [92-95]				
Zidovudin/ Lamivudin (Combivir <sup>®</sup> ) [96]				
Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir (Trizivir <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [97]				
<b>Pharmakokinetische Booster</b>				
Cobicistat (Tybost <sup>®</sup> ) <sup>g</sup> [98]				
<b>Substanzklassen: Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) + Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera <sup>®</sup> ) <sup>b,d</sup> [62]				
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/ Efavirenz (Atripla <sup>®</sup> ) <sup>a,b</sup> [99]				

<b>Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>	<b>Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b>	<b>Protease-Inhibitoren (PI)</b>	<b>Integrase-Inhibitor (INI)</b>	<b>Entry-Inhibitoren<sup>a</sup></b>
<b>Substanzklassen: Integrase-Inhibitor (INI) + Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Stribild <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [100]				
Dolutegravir/ Lamivudin/ Abacavir (Triumeq <sup>®</sup> ) [101]				
<sup>a</sup> zugelassen nur bei antiretroviral vorbehandelten Patienten <sup>b</sup> zugelassen nur bei erwachsenen Patienten <sup>c</sup> zugelassen nur bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten <sup>d</sup> zugelassen nur bei Patienten mit Ausgangsviruslast $\leq 100.000$ RNA-Kopien/mL <sup>e</sup> zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir <sup>®</sup> ) [83, 84]; Atazanavir und Darunavir 800 mg auch zugelassen in Kombination mit Cobicistat (Tybost <sup>®</sup> ) <sup>f</sup> Einsatz ausschließlich als pharmakokinetischer Booster <sup>g</sup> keine antiretrovirale Eigenwirkung				

Nicht nur die Substanzklassen, sondern auch die Substanzen innerhalb einer Klasse weisen insbesondere hinsichtlich ihrer Resistenz- und Nebenwirkungsprofile aber auch im Hinblick auf ihre Einnahmemodalitäten und Metabolisierung teils erhebliche Unterschiede auf.

Die Auswahl einer individuell optimalen Therapie ist somit sowohl in der Initialtherapie als auch bei der Umstellung einer antiretroviralen Therapie von entscheidender Bedeutung.

Bei der Wahl eines initialen Regimes sind grundsätzlich folgende Faktoren zu beachten [15, 22]:

- Substanzklasse & Profil der individuellen Substanz (Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil, potentielle Wechselwirkungen, pharmakokinetisches Profil, potentielle additive Toxizitäten)
- Virus (virologischer und immunologischer Status, Resistenzen, Korezeptor-Tropismus)
- Anamnese (Komorbiditäten, HLA-B\*5701-Typisierung, Schwangerschaft, Kinderwunsch)
- Patient (persönliche, berufliche und psychische Faktoren)

Für die Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten sind neben den oben genannten allgemeinen zusätzlich folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- Art der Vorbehandlung (Verträglichkeit, Resistenzen)
- Umstellungsindikation (virologisches Versagen, Nebenwirkungen), respektive Umstellungsgrund (Therapievereinfachung)

Generell wird bei der vorbehandelten Patientenpopulation hinsichtlich der Empfehlungen je nach virologischem Status zwischen virologisch supprimierten Patienten und Patienten mit virologischem Versagen unterschieden. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren

Regime tritt virologisches Versagen mittlerweile selten auf [102, 103], die wesentlichen Indikationen für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen [32, 33]. Ein Grund für die Umstellung kann auch eine Therapieoptimierung im Sinne einer Therapievereinfachung sein. Aufgrund des hohen Individualisierungsgrades bei einer Umstellung enthalten die evidenzbasierte Leitlinien keine substanzspezifischen, sondern lediglich generelle Umstellungshinweise, auf deren Basis das alternative Therapieregime individualisiert zusammengestellt werden sollte.

Neben der Wirksamkeit und (Langzeit-)Verträglichkeit der antiretroviralen Substanzen ist gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinien „[...] die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg [...]“ [15]. Die Herausforderungen im Hinblick auf die Adhärenz in der antiretroviralen Therapie sind groß, denn der für eine dauerhafte virale Suppression notwendige Adhärenz-Grad ist besonders hoch. Bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz können, vor allem bei Kombinationen mit fragilem Resistenzprofil und/ oder kurzer Halbwertszeit, zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischem Versagen [104-107], Resistenzen [108-110] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [111] führen. Resistente Viren schränken therapeutische Optionen ein und erhöhen zudem Komplexität und Kosten der nachfolgend eingesetzten Regime, was wiederum das Risiko der Nicht-Adhärenz steigert: Aufgrund der limitierten Optionen hat der Behandler nicht mehr die Möglichkeit, ein individuell optimales Regime zusammenzustellen und somit auch die Adhärenz bestmöglich zu unterstützen [112]. Zudem steigt mit ansteigender Viruslast auch das Transmissionsrisiko. Hinzu kommt, dass eine antiretrovirale Therapie bei Vorliegen übertragener resistenter Viren von Anfang an komplizierter und im Zweifel auch teurer werden kann [22]. Mit verlängerter Lebenserwartung und damit auch verlängertem Therapiezeitraum nimmt sowohl die Bedeutung der dauerhaften Adhärenz als auch der Bedarf an verschiedenen antiretroviralen Substanzen und Substanzklassen deutlich zu [102, 113, 114].

Aus diesen Gründen stellt gemäß Leitlinien die Förderung der Adhärenz einen wichtigen Schwerpunkt in der Behandlung HIV-infizierter Patienten dar. Umfragen unter Patienten haben gezeigt, dass Nebenwirkungen und die Komplexität des Regimes den größten Einfluss auf die Adhärenz haben [115-121]. Nebenwirkungen gehören mit einem Anteil von 19-25% nach wie vor zu den häufigsten Gründen für Therapieumstellungen und -abbrüche, aber auch für Nicht-Adhärenz [122]. Wichtig ist dabei vor allem auch die Ärzte-seitige Information, Aufklärung und Unterstützung und die intensive Betreuung und Zusammenarbeit mit dem Patienten [112] (siehe dazu auch [22] und einen Bericht zur HIV-Resistenztestung des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ des G-BA [123]). Zu den in Leitlinien empfohlenen Strategien zu Adhärenzförderung gehören neben der Verbesserung der Verträglichkeit auch die Verringerung von Dosisfrequenz und Tablettenzahl. Letzteres dient neben der einfacheren Anwendung auch der Vermeidung der selektiven Nicht-Adhärenz, und zwar unabhängig davon, ob diese durch bewusste Nicht-Einnahme bestimmter Tabletten, durch simples Vergessen oder durch Unwissenheit um die Bedeutung der Adhärenz verursacht wird. Dem tragen ebenso die klinischen Leitlinien mit ihren Empfehlungen zu Therapievereinfachung - beispielsweise durch Einsatz von Fixkombinationen - Rechnung [15,

22, 26, 27, 36, 124-130]. Darüber hinaus ist und bleibt die Individualisierung der Therapie, also ein möglichst auf die Lebensumstände des Patienten zugeschnittenes und mit ihm abgestimmtes Regime, besonders wichtig [131].

Neben der Adhärenz spielt auch die Persistenz, das heißt die Dauer, die ein Patient auf einer verschriebenen Therapie bleibt, eine wichtige Rolle: Eine geringe Persistenz ist mit höheren Risiken hinsichtlich eines virologischen Rebounds mit möglicher Resistenzbildung und konsekutiv einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität verbunden [132, 133]. Wichtige Faktoren für eine gute Persistenz stellen das Nebenwirkungsprofil und eine dauerhaft hohe Wirksamkeit der Therapie dar.

### **Therapeutischer Bedarf**

Derzeit sind in Deutschland 31 Arzneimittel aus fünf verschiedenen Substanzklassen zugelassen (Tabelle 3-19) - allerdings reduziert sich die vermeintliche Breite an verfügbaren Optionen in der klinischen Praxis deutlich: Zum einen werden eine ganze Reihe der grundsätzlich zugelassenen Substanzen heute aufgrund von unzureichender Wirksamkeit und/oder einem ungünstigen Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil nicht mehr oder nur in Einzelfällen eingesetzt und sind von daher als obsolet zu betrachten (AZT, d4T, ddI, IDV, SQV). Zum anderen finden sich bei den NRTI im Wesentlichen Einzelsubstanzen und deren Fixkombinationen – eingesetzt werden zur Adhärenz-Verbesserung wenn möglich, grundsätzlich die Fixkombinationen. Desgleichen wird NVP aufgrund der QD-Gabe nunmehr fast vollständig in der Retard-Formulierung gegeben. RTV findet ausschließlich als pharmakokinetischer Booster Anwendung. TPV ist nur zugelassen bei mehrfach antiretroviral vorbehandelten HIV-Infizierten mit Viren, die gegen mehrere PI resistent sind, und sollte nur dann angewendet werden, wenn es keine anderen therapeutischen Optionen mehr gibt. ETV ist ebenfalls nur für vorbehandelte Patienten zugelassen, es muss mit einem geboosterten PI und weiteren Substanzen kombiniert werden. T-20 ist ausschließlich durch subkutane Injektion anzuwenden und wird in der klinischen Praxis entsprechend nur bei Patienten eingesetzt, die keine anderen Optionen mehr haben.

Da die Substanzauswahl bereits in der Auswahl der Initialtherapie entsprechend des Patientenprofils zu individualisieren ist und sich bei einem Therapiewechsel zusätzlich an der Umstellungsindikation, respektive Umstellungsgrund sowie den Vortherapien orientieren muss, führt das grundsätzlich zu der Notwendigkeit einer erheblichen Varianz an möglichen Kombinationen – diese ist für die Therapiesequenzierung und Sicherstellung einer dauerhaften viralen Suppression unabdingbar.

Obwohl heute hochwirksame und sehr gut verträgliche antiretrovirale Therapien für die Initialtherapie zur Verfügung stehen, besteht ein großer therapeutischer Bedarf in weiteren Verbesserungen, denn Umstellungen sind nach wie vor häufig notwendig – dies zeigt eine Analyse der ART-CC Kohorten-Kollaboration:

Die ART-CC, eine Kollaboration von Kohorten-Studien aus Europa und Nordamerika, untersucht die Prognose von bisher nicht-behandelten HIV-Infizierten. Eine Analyse der ART-CC für die Jahre 2002 – 2009 zeigt hohe Umstellungsraten für Patienten mit einer

NNRTI-basierten und einer PI-basierten Therapie [102]: Insgesamt 21.801 Patienten mit einem Follow-Up von 28 Monaten (Median; [Interquartilsabstand 14–45]; 55.941 Patientenjahre) wurden in die Analyse eingeschlossen. Davon wechselten 8.786 (40%) Patienten während des Beobachtungszeitraums ihre Initialtherapie, 2.346 (11%) Patienten unterbrachen ihre Therapie und 427 (2,0%) Patienten verstarben. Von den Patienten, die ihre Initialtherapie veränderten, wechselten 4.983 (57%) Patienten innerhalb der Substanzklasse, bei 2.673 (30%) Patienten fand ein Wechsel der Substanzklasse statt und 1.130 (13%) wechselten auf ein Nicht-Standard-Regime. Die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung lag damit bei 25% bezogen auf ein Jahr und 47% bezogen auf drei Jahre. Die Gründe für einen Therapiewechsel lagen bei 4.999 (23%) der Patienten vor: Der Hauptgrund waren Nebenwirkungen (40%), während virologisches Versagen selten war (8%). Weitere häufige Gründe waren Therapievereinfachungen vor allem bei Patienten unter PI-basierten Regimen (17%) und Patientenwunsch (14%). Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die aktuell veröffentlichte italienische multizentrische ICONA-Kohorte mit insgesamt 4.052 HIV-infizierten Patienten, die zwischen Januar 2008 und Oktober 2014 auf eine antiretrovirale Therapie neu eingestellt wurden [103]: Die Umstellungsrate im ersten Jahr lag bei 26%, nach drei Jahren war bei nahezu der Hälfte der Patienten mindestens eine Substanz des Initialregimes gewechselt worden. Hauptgrund für eine Umstellung war die Vereinfachung der Therapie (29%), die primären Umstellungsindikationen waren Nebenwirkungen (21%) und Toxizitäten (19%). Virologisches Versagen war vergleichsweise selten (8%), desgleichen Nicht-Adhärenz (2%).

In älteren Kohorten-Daten wurden noch höhere Umstellungsraten gefunden: Daten einer italienischen Kohorte [134] aus den Jahren 1997 bis 2007 beziffern die Wahrscheinlichkeit für die Umstellung mindestens einer Substanz im ersten Jahr nach Therapiebeginn über den gesamten Zeitraum auf 36,1%; diese hohe Rate an Umstellungen wird durch weitere Daten aus England aus dem Jahr 2007 bestätigt [135]. Der Rückgang der Umstellungsraten, der sich in den neuen Daten zeigt, erklärt sich vermutlich sowohl durch die bessere Wirksamkeit als auch durch die bessere Verträglichkeit und Convenience neuerer Regime.

Ein besonderer Fokus im Hinblick auf die große therapeutische Bedeutung und den entsprechend hohen therapeutischen Bedarf liegt dabei auf der Klasse der NRTI. Zum einen erhalten insgesamt etwa 90% aller antiretroviral behandelten Patienten eine NRTI-haltige Therapie, zum anderen entsprechen gerade aus dieser Substanzklasse derzeit im Grunde nur zwei Backbones – FTC/TDF und ABC/3TC – grundsätzlich dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnis. Die NRTI d4T und ddI sollten aufgrund ihrer hohen Toxizität überhaupt nicht mehr eingesetzt werden; AZT ist ebenfalls aus Toxizitätsgründen allenfalls nachrangig einzusetzen. Während es bei den Substanzen aus der Klasse der dritten Partner in der letzten Dekade eine Reihe von Neueinführungen gab, wurde seit der europäischen Zulassung von FTC im Jahr 2003 keine neue Substanz aus der Klasse der NRTI zugelassen.

Im Folgenden wird der therapeutische Bedarf im Detail beschreiben:

#### *Wirksamkeit & Resistenzen*

Wie bereits beschrieben, kann nur die dauerhafte Suppression der Viruslast Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern. Dafür unabdingbar sind eine hohe virologische Wirksamkeit der eingesetzten antiretroviralen Therapie und eine ausreichend hohe Adhärenz. Resistente Virusmutanten können bei unzureichender Suppression des Virus unter antiretroviraler Therapie selektiert, und im Folgenden auch übertragen werden. Die Prävalenz von Primärresistenzen liegt derzeit in Deutschland bei rund 10%, was bedeutet, dass für diese HIV-Infizierten die therapeutischen Optionen bereits eingeschränkt sind. Bei einer Umstellung aufgrund von virologischem Versagen sollte das neue Regime Leitlinien-gemäß mindestens zwei, besser jedoch drei aktive Substanzen enthalten. Allein diese Tatsachen zeigen deutlich sowohl den Bedarf an neuen Substanzen mit distinkten Resistenzprofilen als auch den Bedarf nach neuen Substanzklassen.

In der SWISS HIV Cohort Study [136] zeigte sich, dass der Anteil der Patienten mit Primärresistenzen durch übertragene resistente Viren im Untersuchungszeitraum von 1998 bis 2012 bei insgesamt ca. 10% liegt, wobei aber Übertragungsrate und Prävalenz der übertragenen Resistenzmutationen erheblich schwankte. Allgemein zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Übertragungsrate, der zwar jeweils nach Einführung einer neuen Substanzklasse für einen limitierten Zeitraum signifikant abnahm, dann jedoch wieder anstieg. Des Weiteren wird die Transmission resistenter Viren sowohl von Patienten mit virologischem Versagen als auch von nicht-vorbehandelten Patienten beeinflusst. Die Autoren schlussfolgerten, dass neben einer frühen Diagnose und Behandlung der HIV-Infektion die konstante Entwicklung neuer Substanzen wichtig ist.

Jüngst veröffentlichte Daten aus der deutschen ClinSurv-Kohorte (Klinische Surveillance der HIV-Krankheit) gehen ebenfalls von einer Rate von rund 10% übertragenen Resistenzen aus. Diese Zahl ist im Untersuchungszeitraum (2001-2011) weitgehend stabil geblieben, während die Rate der erworbenen Resistenzen im gleichen Zeitraum signifikant zurückgegangen ist. Letzteres führen die Autoren auf den breiteren Einsatz von Resistenztestungen und die Verfügbarkeit neuer therapeutischer Optionen zurück [137].

#### *Verträglichkeit & Komorbiditäten*

Durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie im Jahr 1996 haben sich Mortalität und HIV-assoziierte Morbidität deutlich reduziert; die Lebenserwartung bei HIV-positiven Patienten ist mittlerweile fast mit der Lebenserwartung nicht-HIV-Infizierter vergleichbar [34, 138, 139]. Dessen ungeachtet weisen HIV-Infizierte im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf. Einen wesentlichen Einfluss hat dabei die durch HIV verursachte chronische Inflammation, die eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Progression nicht-AIDS-assoziiierter Erkrankungen spielt; hinzu kommen neben anderen (kumulative) Effekte aus Alter und jahrelanger antiretroviraler Substanzexposition.

Aktuell stellen daher nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten, darunter kardiovaskuläre und Nierenerkrankungen, die Hauptursachen für Mortalität und Morbidität unter HIV-positiven Patienten dar [140, 141]. Diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zu Nicht-Infizierten häufiger (siehe auch Tabelle 3-20) und treten tendenziell früher auf [142].

Tabelle 3-20: Alters-assoziierte Komorbiditäten bei HIV-Infizierten und nach Alter und Geschlecht gematchten nicht-HIV-Infizierten in einer kanadischen Querschnittsstudie

Komorbidität	Prävalenz in HIV-Infizierten, % (n=14.005)	Prävalenz in nicht-HIV-Infizierten, % (n=71.410)	Ratio (HIV-Infizierte: nicht-HIV-Infizierte) [95%-KI]
Psychisches Problem	40,55	21,99	1,84 [1,75; 1,94]
Akuter Myokardinfarkt	1,19	1,06	1,12 [0,78; 1,60]
Stauungsinsuffizienz (hydropische Herzdekompensation)	3,35	1,49	2,26 [1,74; 2,92]
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	8,33	5,33	1,56 [1,39; 1,76]
Nierenerkrankung im Endstadium	1,96	0,76	2,57 [1,92; 3,44]
Asthma	15,90	12,13	1,31 [1,20; 1,43]
Diabetes	9,65	8,13	1,19 [1,06; 1,33]
Bluthochdruck	19,33	20,29	0,95 [0,88; 1,04]
Schlaganfall	1,55	1,01	1,53 [1,15; 2,03]
Mindestens eine Komorbidität	38,72	34,23	1,13 [1,07; 1,20]
Physisch-psychische Multimorbidität	16,98	9,49	1,79 [1,65; 1,94]
Multimorbidität (mindestens zwei Komorbiditäten)	14,49	11,13	1,30 [1,18; 1,44]

Quelle: Kendall et al. (2014) [143]  
HIV=Humanes Immundefizienzvirus, KI=Konfidenzintervall, n=Anzahl der Patienten

Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die Nierenerkrankungen: HIV-assoziierte Nephrotoxizität wird auf die Virusreplikation in renalen Epithelzellen zurückgeführt, die zu Nierenschäden und entsprechend der Beeinträchtigung der Nierenfunktion führt. Nierenfunktionsstörungen treten bei bis zu 30% der HIV-Infizierten auf [140]. Nierenerkrankungen wie die HIV-assoziierte Nephropathie (HIVAN), chronische

Nierenerkrankung (CKD<sup>3</sup>) und akutes Nierenversagen sind die häufigsten Komplikationen der HIV-Infektion. Insbesondere die CKD ist eine der führenden nicht-infektiösen Erkrankungen bei HIV-Infizierten. CKD ist assoziiert mit erhöhter Mortalität, kardiovaskulären Erkrankungen und auch dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD). Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD wie Bluthochdruck und Diabetes sind bei HIV-positiven Patienten ebenfalls häufiger [140, 145] und erhöhen das Risiko einer Niereninsuffizienz um das 10-fache [146]. Grundsätzlich hat eine antiretrovirale Therapie durch die Suppression des Virus als schädigendem Agens einen positiven Effekt. Der schädigende Einfluss der HIV-Infektion auf die Nieren der Betroffenen zeigt sich ebenso wie der grundsätzlich nephroprotektive Effekt der antiretroviralen Therapie in einer Meta-Analyse von Islam et al: HIV-Infizierte haben im Vergleich zu nicht-HIV-infizierten Personen ein um den Faktor 3,87 erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung einer Nierenerkrankung. Demgegenüber ist das relative Risiko für die Entstehung einer Nierenerkrankung bei HIV-Infizierten unter antiretroviraler Therapie gegenüber nicht-behandelten HIV-Infizierten um 46% reduziert, was auf einen protektiven Effekt der antiretroviralen Therapie hinweist [138]. Da Nierenerkrankungen mit einer schnelleren Progression zu AIDS und Tod assoziiert sind, ist der nephroprotektive Effekt einer antiretroviralen Therapie von großer Bedeutung für HIV-Patienten [140, 145, 147] – dies insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass einerseits die Nierenfunktion mit dem Alter abnimmt und andererseits die HIV-infizierten Patienten immer älter werden. Trotz des grundsätzlich nephroprotektiven Effekts einer antiretroviralen Therapie sind einige Substanzen, darunter ATV/r, LPV/r und TDF, mit renalen Nebenwirkungen assoziiert: Die D:A:D (Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs)-Kohorte ist eine prospektive Kohorten-Kollaboration mit >49.000 Patienten aus elf Kohorten in Europa, Australien und den USA, die sich auf die Detektion von durch die antiretrovirale Therapie bedingten Nebenwirkungen fokussiert. In der D:A:D zeigte sich, dass neben ATV/r und LPV/r auch TDF einen unabhängigen Prädiktor für die Verschlechterung der Nierenfunktion, ausgedrückt als errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), bei Patienten mit normaler Nierenfunktion zu Baseline darstellt [148]. Vor diesem Hintergrund ist die Vermeidung renaler Nebenwirkungen von essentieller Bedeutung, entsprechend besteht insbesondere in der Substanzklasse der NRTI ein hoher Bedarf an antiretroviral wirksamen und dabei nicht-nephrotoxischen Substanzen.

Ebenfalls eine große Bedeutung für HIV-Infizierte haben kardiovaskuläre Erkrankungen: Sowohl kardiovaskuläre Erkrankungen als auch Myokard-Infarkte sind bei HIV-Infizierten häufig. Die Ätiologie ist multifaktoriell: So wird vermutet, dass HIV über die Aktivität proinflammatorischer T-Zellen oder struktureller, mit arterieller Steifheit assoziierter Gefäßveränderungen zu einer Beschleunigung der Atherosklerose und einer Reduktion der

---

<sup>3</sup> CKD: Genereller Begriff für verschiedene Nierenerkrankungen mit abnormaler Nierenstruktur (Nierenschaden) und –funktion sowie unterschiedlicher klinischer Präsentation und Progression, die für >3 Monate vorliegen. Per definitionem muss die Nierenerkrankung Auswirkungen auf die Gesundheit und in den allermeisten Fällen auf die Nierenfunktion haben [144]. Die Nierenfunktion wird gemessen über die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), der klinische Marker für einen Nierenschaden ist die Proteinurie.

HDL (High-Density Lipoprotein)-Spiegel führt [149]. Entsprechend zeigen Daten zum Risiko für koronare Herzerkrankungen aus Europa und den USA, dass HIV-Infizierte im Vergleich zu nicht-HIV-Infizierten ein nahezu 1,5-fach erhöhtes Risiko für einen Myokard-Infarkt haben [150]. Ein systematischer Review zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei HIV-Infizierten zeigte, dass das relative Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung bei nicht-behandelten HIV-infizierten Patienten um den Faktor 1,61 (95%-KI: 1,43-1,81) höher war als bei nicht-HIV-Infizierten. Eine Querschnitts-Analyse der AGEhIV (AGEhIV: Comorbidity and Aging with HIV) Kohorten-Studie zeigte eine signifikant erhöhte Prävalenz von Bluthochdruck (45,4% vs. 30,5%;  $p < 0,001$ ), Myokard-Infarkten (3,9% vs. 1,5%;  $p = 0,018$ ) und peripherer arterieller Erkrankung (2,6% vs. 0,6%;  $p = 0,008$ ) bei HIV-Infizierten im Verhältnis zu nach Alter gematchten nicht-HIV-Infizierten [151]. Ähnliche Daten gibt es aus weiteren Beobachtungskohorten in Frankreich [152] und Deutschland [153]. Zusätzlich zu den kardiovaskulären Effekten des HI-Virus sind auch einige antiretrovirale Substanzen mit kardiovaskulären Nebenwirkungen assoziiert: So zeigten einige Beobachtungsstudien mit hauptsächlich vorbehandelten Patienten einen Zusammenhang zwischen Myokardinfarkten und der Einnahme von ABC. In der bereits beschriebenen D:A:D-Kohorte zeigte sich in einer aktuellen Auswertung eine um 98% erhöhte Myokardinfarktrate unter aktueller Einnahme von ABC: Diese lag bei Patienten unter ABC bei 0,47 (95%-KI: 0,42-0,52) und bei Patienten, die kein ABC einnahmen, bei 0,21 (95%-KI: 0,19-0,22) [154]. Ähnliche Ergebnisse zum kardiovaskulären Risiko von ABC zeigten sich in einer jüngst vorgestellten Analyse der NA-ACCORD (North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design) Kohorten-Studie [155]. Des Weiteren zeigte sich in der D:A:D-Kohorte ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko für LPV/r, und die (heute obsoleten) antiretroviralen Substanzen ddI und IDV [154]. Vor diesem Hintergrund sind kardioneutrale Substanzen, insbesondere auch in der Substanzklasse der NRTI, in der antiretroviralen Therapie essentiell.

Auch der Knochenstoffwechsel wird sowohl von HIV als auch durch die antiretrovirale Therapie beeinflusst: Bei HIV-Patienten besteht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auch eine erhöhte Prävalenz ossärer Komplikationen wie Osteoporose, Osteomalazie, Osteonekrose oder Osteomyelitis. Zum einen scheint das HI-Virus selbst den Knochenstoffwechsel zu beeinflussen und so zu einem Knochendichteverlust zu führen. Einige Viruskomponenten können die Aktivität kultivierter Osteoblasten (Knochenaufbau) und Osteoklasten (Knochenabbau) und damit den Knochenumsatz modifizieren, auch wenn ein direkter zytopathischer Effekt durch HIV-1 nicht nachgewiesen werden konnte. Diese in vitro-Befunde werden durch Studien gestützt, die eine Assoziation zwischen Osteoporose mit erhöhter Viruslast und Erkrankungsdauer zeigten [156]. Mehrere Kohortenstudien fanden bei HIV-infizierten Männern und Frauen eine pathologisch verminderte Knochendichte (BMD). Es gab dabei nicht nur Hinweise für eine erhöhte Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie, sondern auch für einen gesteigerten Knochenmetabolismus [139, 156]. Mittlerweile zeigen mehrere Studien, dass das Frakturrisiko bei HIV-Infizierten erhöht zu sein scheint [156, 157]. Zum anderen hat auch die antiretrovirale Therapie einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel: So kommt es zu Beginn einer antiretroviralen Therapie zu einem substanzunabhängigen initialen Abfall der Knochendichte. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nach wie vor unklar, dessen ungeachtet scheint eine multifaktorielle Genese

aus einer komplexen Interaktion zwischen der HIV-Infektion, klassischen Osteoporose-Risikofaktoren und der antiretroviralen Therapie sicher [139, 157]. Während jede antiretrovirale Initialtherapie zu einem Abfall der Knochendichte führt, scheint dieser unter TDF ausgeprägter zu sein als unter anderen NRTI: In der teilverblindeten, multizentrischen unabhängigen Studie ACTG 5202 zum Vergleich von FTC + TDF und ABC + 3TC, jeweils in Kombination mit ATV/r oder EFV, zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Knochendichteverlust in Wirbelsäule und Hüfte unter FTC + TDF vs. ABC + 3TC; Unterschiede zeigten sich auch zwischen ATV/r und EFV zuungunsten von ATV/r hinsichtlich der Knochendichte in der Wirbelsäule [157]. Im Hinblick auf die lebenslange antiretrovirale Therapie besteht auch hier ein Bedarf an Substanzen, die den Knochenstoffwechsel nicht negativ beeinflussen und somit keine langfristigen Komplikationen zur Folge haben.

### *Adhärenz*

Des Weiteren sei an dieser Stelle auf die große Bedeutung der Adhärenz in der HIV-Therapie hingewiesen, die für alle Patienten unabdingbar ist; wesentliche Einflussfaktoren auf die Adhärenz sind wie im Folgenden beschrieben Tablettenzahl und Dosisfrequenz. Die Einmalgabe ist dabei ein wesentlicher Einflussfaktor auf die Adhärenz – entsprechend werden zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz von vielen Leitlinien bevorzugt Fixkombinationen empfohlen.

Vor diesem Hintergrund wurde von Langebeek et al. eine Meta-Analyse mit insgesamt 207 Studien und 103.836 Patienten durchgeführt, um Prädiktoren und Korrelate in Hinblick auf die Adhärenz zu einer antiretroviralen Therapie zu identifizieren und zu gewichten [158]. Zu den Prädiktoren und Korrelaten, die mit der Adhärenz assoziiert waren, gehörten auch die Dosisfrequenz ( $p=0,001$ ) und die Anzahl der Tabletten ( $p=0,001$ ). Im Ergebnis sollten Maßnahmen zur Steigerung der Adhärenz vor allem psychologische Faktoren wie Vertrauen in Wirksamkeit und Sicherheit der antiretroviralen Therapie zum Ziel haben. Eine Vereinfachung der Therapie im Hinblick auf Dosisfrequenz und Tablettenzahl kann einen zwar geringeren, aber signifikanten Effekt auf die Steigerung der Adhärenz haben.

In einer Meta-Analyse mit insgesamt elf klinischen Studien ( $n=3.029$ ) von Parienti et al. zeigte sich, dass die Adhärenz-Rate unter einem QD-Regime signifikant höher war als unter einem BID-Regime (+2,9%, 95%-KI: 1,0%-4,8%,  $p<0,003$ ) (Abbildung 2) [119]. Bei den fünf Studien mit nicht-vorbehandelten Patienten ( $n=1.927$ ) zeigte sich unter QD-Regimen sowohl eine signifikant bessere Adhärenz ( $p<0,001$ ) als auch ein besseres virologisches Outcome ( $p<0,027$ ).

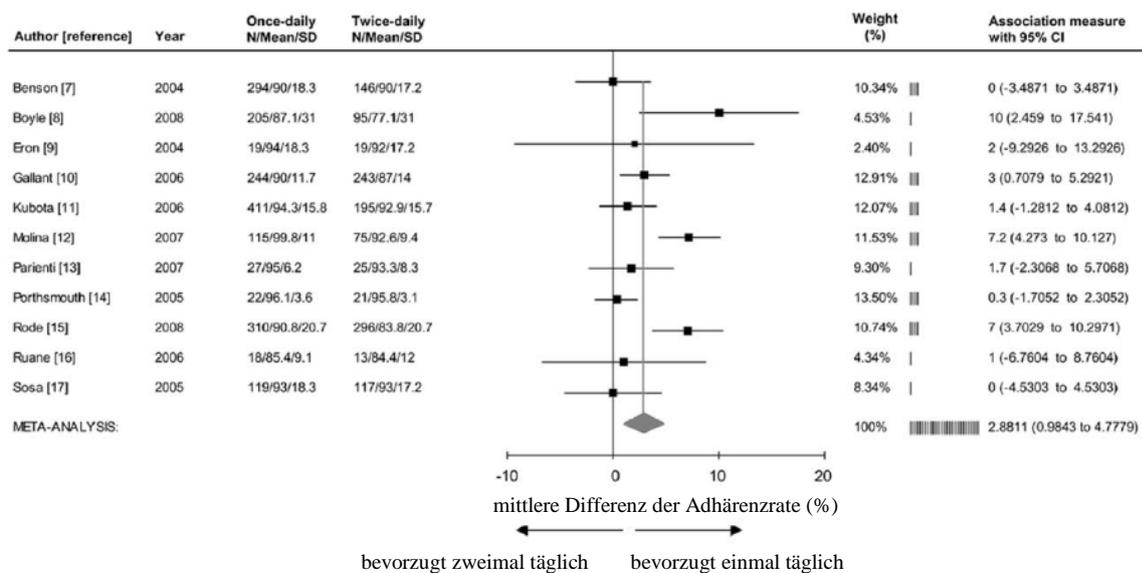


Abbildung 2: Forest Plot des Effekts einer Einmal- im Vergleich zu einer Zweimal-Gabe auf die Adhärenzrate

Quelle: Parienti et al. (2009) [119]

In einer weiteren Meta-Analyse von Nachega et al. wurden 19 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit insgesamt 6.317 Patienten betrachtet [159]. Eingeschlossen wurden nur RCT, die QD- mit BID-Regimen (unabhängig vom Behandlungsstatus) verglichen haben und bei denen Adhärenz und virologische Wirksamkeit erhoben wurden. Es zeigte sich sowohl unter QD- als auch BID-Regimen eine negative Assoziation zwischen Adhärenz und Tablettenanzahl ( $p=0,004$ ). Diese Assoziation war in den BID-Regimen über alle Patienten hinweg statistisch signifikant; unter QD-Regimen nur bei nicht-vorbehandelten und bei Patienten, die nach virologischem Versagen von einem BID- auf ein QD-Regime wechselten. Des Weiteren zeigte sich sowohl für QD- als auch BID-Regime eine statistisch signifikante negative Assoziation zwischen virologischer Suppression und der Tablettenanzahl ( $p<0,0001$ ). Sowohl Adhärenz als auch virologische Suppression nahmen im weiteren Verlauf der Beobachtungszeit ab, wobei der Rückgang der Adhärenz unter einem QD-Regime weniger ausgeprägt war als unter einem BID-Regime.

Darüber hinaus birgt die BID-Gabe ebenso wie die Gabe von Mehrtabletten-Regimen das Risiko der selektiven Nicht-Adhärenz, das heißt der selektiven Einnahme, respektive Nicht-Einnahme bestimmter Substanzen des antiretroviralen Regimes – sei es unbeabsichtigt durch Vergessen oder beabsichtigt zur Vermeidung von Nebenwirkungen. Der Einsatz eines STR hat zur Folge, dass durch die Formulierung automatisch tatsächlich alle (oder keine der) notwendigen Komponenten des Regimes eingenommen werden – die selektive Einnahme wird wirksam verhindert. Dies führt zu einem verbesserten klinischen Outcome hinsichtlich der virologischen Suppression und reduzierten Hospitalisierungsraten und ist damit hochrelevant für den Patienten. Der Einfluss der selektiven Nicht-Adhärenz wurde vielfach untersucht:

Eine Analyse klinischer Daten von 1.604 Patienten ergab in der italienischen COMPACT-Studie eine Adhärenz von  $80,4 \pm 14,7\%$  für Patienten unter STR – unter Mehrtablettensregimen war die Adhärenz aufgrund der beobachteten selektiven Nicht-Adhärenz teils deutlich niedriger. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zeigt sich in der Korrelation zwischen Adhärenz- und klinischem Outcome: Der Anteil der Patienten mit Viruslast  $<50$  Kopien/mL lag bei Patienten mit STR bei 96% – im Vergleich dazu bei 78% unter PI/r-, 88% unter NNRTI- und 87% unter INI (RAL)-basierten Regimen; immunologische Ansprechraten korrelierten analog. Patienten mit selektiver Nicht-Adhärenz (Adhärenz  $\leq 80\%$ ) hingegen zeigten je nach Ausmaß der selektiven Nicht-Adhärenz ein um 24%, respektive 39% erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung [160].

Eine weitere Analyse zur selektiven Nicht-Adhärenz wurde auf Basis der Daten von 6.938 Patienten aus der US-amerikanischen Medicaid Claims Datenbank in den Jahren 2009-2011 durchgeführt: Hier zeigte sich eine höhere Gesamtadhärenz für Patienten unter STR (85,7%) im Vergleich zu Patienten unter RAL- (73,9%), PI/r- (77,9%) oder NNRTI-basierten (79,6%) Mehrtablettensregimen ( $>2$  Tabletten/ Tag). Während die komplette Nicht-Adhärenz in allen vier Gruppen ähnlich war, zeigten sich erhebliche Unterschiede in der selektiven Nicht-Adhärenz: Diese lag für PI/r- und NNRTI-basierte Regime jeweils bei 7%, und bei RAL-basierten Regimen bei 12%. Zusammengefasst zeigten sich somit Adhärenz-Probleme bei 26% (RAL), 23% (PI/r) und 21% (NNRTI) unter antiretroviralen Mehrtablettensregimen, unter STR hingegen bei lediglich 14% der Patienten (jeweils  $p < 0,0001$  vs. andere Regime). Dies zeigt sich auch klinisch: Selektive Nicht-Adhärenz über mehr als 5% der Tage war mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko (43-54%) für eine Hospitalisierung assoziiert [161].

Abschließend ist auch die Zufriedenheit der Patienten bei einem STR am höchsten. In einer Untersuchung von Maggiolo et al. zeigte sich, dass die Einfachheit eines Regimes (Dosisfrequenz und Tablettenzahl) die Patientenakzeptanz des Regimes – eine Grundvoraussetzung für Adhärenz – deutlich erhöht [131]. Skwara et al. befragten Patienten, die entweder ein STR oder ein Mehrtablettensregime erhielten (QD und BID). Hierbei zeigte sich, dass die Einfachheit eines STR von den Patienten sehr geschätzt wird und sich positiv auf Adhärenz und Lebensqualität auswirkt. Das Vergessen einer Dosis war signifikant häufiger unter Mehrtablettensregimen (53% vs. 22,6%,  $p < 0,005$ ), unter denen auch häufiger eine suboptimale Virussuppression beobachtet wurde, was eine verbesserte Wirksamkeit unter einem STR nahelegt [162].

Die Ergebnisse der oben dargestellten Analysen zeigen einen Vorteil von QD-Regimen und vor allem von STR hinsichtlich des Therapieerfolgs und möglicher klinischer Folgen. STR führen nicht nur zu einer Verbesserung der Adhärenz und Steigerung der Lebensqualität, sondern eliminieren auch das Risiko für selektive Nicht-Adhärenz und Verordnungsfehler. Des Weiteren ist auch die Patientenakzeptanz für ein STR höher – in Umfragen gaben Patienten an, dass sie sich kombinierte, leicht einzunehmende Regime wünschen – was die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Versagens und einer folgenden Resistenzentwicklung weiter reduzieren kann. Eine verbesserte Adhärenz, höhere Lebensqualität und

Patientenpräferenz sind Schlüsselfaktoren, die zu einer langdauernden Wirksamkeit und Dauerhaftigkeit der antiretroviralen Therapie beitragen können [163].

### *Zusammenfassung*

Die antiretrovirale Therapie ist eine lebenslange Therapie, bei der die virologische Suppression kontinuierlich gewährleistet sein muss, um virologisches Versagen mit Resistenzentwicklung, nachfolgendem immunologischen Versagen [104-107] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [111] zu vermeiden. Eine fast normale Lebenserwartung trotz HIV-Infektion ist heute Realität. Dessen ungeachtet bleibt die lebenslang notwendige antiretrovirale Therapie eine Herausforderung – dies nicht nur im Hinblick auf die virologische und immunologische Wirksamkeit, sondern vor allem auch auf die Verträglichkeits- und Sicherheitsprofile der eingesetzten Substanzen und die notwendige dauerhaft hohe Adhärenz.

Bereits bei der Neueinstellung sollte eine patientenindividuell optimale Therapie zusammengestellt werden. Im weiteren Verlauf der Therapie sind Umstellungen häufig notwendig, und auch dafür werden weiterhin immer wieder dringend neue antiretrovirale Medikamente benötigt. Erforderlich sind entsprechend nicht nur wirksame Optionen für die Therapie von resistenten HI-Viren, sondern auch eine große Auswahl gut verträglicher antiretroviraler Substanzen mit unterschiedlichen pharmakologischen und metabolischen Eigenschaften. Von elementarer Bedeutung nicht nur im Hinblick auf den frühen Therapiebeginn ist ein günstiges Verträglichkeits- und Langzeitsicherheitsprofil: Obwohl die HIV-Infektion primär aufgrund der chronischen Inflammation einen nachhaltig pathogenen Einfluss auf den Organismus hat, werden Morbidität und Mortalität bei HIV-infizierten Patienten heute weniger durch die HIV-Infektion als durch nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten wie Nierenerkrankungen beeinflusst. HIV-Infizierte weisen im Vergleich zu nicht-HIV-Infizierten ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf; diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zu Nicht-Infizierten häufiger und stellen aktuell die Hauptursachen für Mortalität und Morbidität unter HIV-positiven Patienten dar. Vor diesem Hintergrund besteht sowohl im Hinblick auf die präemptive Vermeidung von Nebenwirkungen und Toxizitäten bei jungen Patienten als auch im Hinblick auf Funktionsbeeinträchtigungen und Komorbiditäten bei älter werdenden Patienten ein großer Bedarf an neuen Substanzen mit guter Wirksamkeit bei gleichzeitig günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen – dies insbesondere bei den NRTI: Gerade für Patienten mit häufig vergesellschafteten ungünstigen renalen und kardiovaskulären Risikokonstellationen gibt es praktisch keine adäquate NRTI-basierte Therapieoption.

Zusammenfassend ist der medizinische Bedarf trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen somit nach wie vor erheblich: Um eine individuell optimale Therapie für Patienten lebenslang sicherzustellen, ist eine hohe Bandbreite verschiedener Therapiealternativen zwingend notwendig. Diese ist insbesondere bei den NRTI nicht gegeben, und entsprechend liegt ein besonderer Fokus im Hinblick auf die große therapeutische Bedeutung und den entsprechend hohen therapeutischen Bedarf auf dieser Substanzklasse: Insgesamt erhalten etwa 90% aller antiretroviral behandelten Patienten einen NRTI-Backbone – dem gegenüber

stehen gerade aus dieser Substanzklasse derzeit im Grunde nur zwei „State-of-the Art“ Backbones mit Limitationen hinsichtlich der Langzeitsicherheit zur Verfügung. Vor dem beschriebenen Hintergrund besteht nach wie vor ein großer Bedarf an neuen Therapieregimen, die nicht nur eine gute Wirksamkeit und gleichzeitig günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile aufweisen, sondern darüber hinaus noch die zwingend notwendige hohe Adhärenz unterstützen.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs**

Die Kombination EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya<sup>®</sup>) besteht aus den bereits in EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild<sup>®</sup>) verfügbaren Substanzen EVG, COBI und FTC sowie dem anstelle von TDF enthaltenen neuen NRTI TAF – eine wichtige Neuentwicklung auf Basis von TDF mit verbessertem Sicherheitsprofil. Damit ist EVG/COBI/FTC/TAF das erste STR, das einen neuen, verbesserten Backbone in Kombination mit einem INI – einer in der klinischen Praxis höchst bedeutsamen Substanzklasse – enthält; EVG/COBI/FTC/TAF stellt somit eine hochrelevante neue Therapieoption nicht nur für HIV-infizierte Erwachsene, sondern auch für HIV-infizierte Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg dar.

Sowohl TDF als auch TAF sind Prodrugs von Tenofovir – allerdings weisen die beiden Wirkstoffe deutliche Unterschiede sowohl im Hinblick auf ihre chemische Struktur als auch bezüglich ihres Metabolismus, des pharmakologischen und pharmakokinetischen Profils sowie konsekutiv ihrer klinischen Eigenschaften und als Folge nicht zuletzt auch hinsichtlich der deutlich geringeren Dosierung von TAF auf. TAF ist damit eine grundlegende und wichtige Neuentwicklung auf Basis des in der klinischen Praxis als NRTI-Standard eingesetzten TDF:

Nach Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt wird der größte Teil des im Plasma instabilen TDF rasch zu Tenofovir hydrolysiert. In die CD4-Zellen – die eigentlichen Zielzellen – wird primär nicht-hydrolysiertes TDF aufgenommen und intrazellulär in die aktive Form (Tenofovirdiphosphat) umgewandelt. Das nach Hydrolyse im Plasma systemisch verfügbare freie Tenofovir wird aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert, und die resultierende Akkumulation von Tenofovir in den Tubuluszellen ist vermutlich der primäre ätiologische Faktor für einen tubulären Schaden und konsekutiv die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung. Berichtet werden im Zusammenhang mit TDF primär Kreatininerhöhungen, Verschlechterungen der Nierenfunktion und proximale Tubulopathien (einschließlich Fanconi-Syndrom) [86]; schwere renale Nebenwirkungen sind selten [164, 165]. Dabei ist die Gefahr renaler Ereignisse insbesondere bei Vorschädigungen erhöht und der renale toxische Effekt von TDF ist nach Beendigung der Therapie meist reversibel [164].

Im Gegensatz zu TDF weist TAF eine hohe Stabilität im Plasma auf und wird erst nach der Aufnahme in die CD4-Zellen in Tenofovir umgewandelt [166]; aufgrund dessen sind die systemischen Plasmaspiegel von freiem Tenofovir nach Gabe von TAF um nahezu 90% geringer sind als nach Gabe von TDF [167]. Anders als das freie Tenofovir wird TAF nicht aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert, eine Akkumulation in den Tubuluszellen

erscheint daher – auch aufgrund der deutlich niedrigeren Dosierung – unwahrscheinlich. Renale Nebenwirkungen wie unter TDF sind unter TAF insofern kaum zu erwarten; desgleichen andere systemische Nebenwirkungen. Damit kann TAF nicht nur bei allen Patienten eingesetzt werden, die TDF bekommen, sondern darüber hinaus auch bei den Patienten, die aus renalen Gründen kein TDF (mehr) erhalten dürfen: TAF zeichnet sich also nicht nur durch ein generell verbessertes Sicherheitsprofil aus, sondern deckt damit im Hinblick auf die NRTI genau die bestehende Lücke im therapeutischen Bedarf.

Zusammenfassend weist TAF im Vergleich zu TDF ein insbesondere im Hinblick auf die Niere, aber auch auf die Knochen, deutlich günstigeres systemisches Nebenwirkungsprofil bei mindestens gleicher Wirksamkeit auf. Dies ist sowohl im Hinblick auf die präemptive Vermeidung von Toxizitäten als auch hinsichtlich HIV- und/ oder Alters-assoziierten Komorbiditäten wie Nierenfunktionsstörungen oder die Abnahme der Knochendichte von elementarer Bedeutung. Zudem erlaubt die zielgerichtete Formulierung von TAF eine deutlich geringere Dosierung und führt damit zu einer erheblich geringeren Substanzexposition für den Patienten: Während bei TDF eine Dosierung von 245 mg Tenofovirdisoproxil eingesetzt wird, ist bei TAF eine Dosierung von 25 mg, respektive 10 mg Tenofoviralfenamid<sup>4</sup> ausreichend. Auch die über 90% geringere Substanzbelastung mit potentiell geringeren Nebenwirkungen ist insbesondere bei einer lebenslangen Therapie ein erheblicher patientenrelevanter Vorteil.

Die vorliegenden klinischen Daten zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten bestätigen das deutlich günstigere renale und ossäre Nebenwirkungsprofil von TAF im Vergleich zu TDF:

So zeigte sich in der Phase II-Studie GS-US-292-0102 ebenso wie in den meta-analysierten Phase III-Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 (siehe Modul 4) zum Vergleich von TAF und TDF (jeweils in Kombination mit FTC, EVG und COBI) ein signifikant geringerer Einfluss auf die eGFR unter TAF, desgleichen eine signifikant geringere Proteinurie [168, 169] (eGFR und Proteinurie sind validierte Marker für Nierenfunktion, respektive Nierenschaden und entsprechend Leitlinien-empfohlene Parameter für das Monitoring der Nierenfunktion [144]). Es gab in allen drei Studien keine Therapieabbrüche unter den TAF-haltigen Regimen aufgrund von renalen Ereignissen. Die Knochendichte nahm unter TAF sowohl in der Hüfte als auch in der Wirbelsäule deutlich weniger ab als unter TDF [168, 169].

Aufgrund des günstigen renalen Sicherheitsprofils ist EVG/COBI/FTC/TAF das erste STR, das ohne Nierenfunktions-adaptierte Dosis- oder Frequenzanpassung auch bei renal eingeschränkten Patienten ab 12 Jahren ab einer eGFR >30 mL/min zugelassen ist. Zur Zulassung führte die einarmige Phase-III-Studie GS-US-292-0112 über 48 Wochen, in der virologisch supprimierte Erwachsene mit milder bis moderater Beeinträchtigung der

---

<sup>4</sup> in Kombination mit pharmakokinetischen Boostern

Nierenfunktion (stabile eGFR nach Cockcroft-Gault [eGFR<sub>CG</sub>]: 30-69 mL/min) auf EVG/COBI/FTC/TAF umgestellt wurden; 65% der Vortherapien waren TDF-haltig. Während die Nierenfunktion (aktuelle GFR, gemessen als Iohexol-Clearance) unverändert blieb, zeigten sich bei den mit TDF vorbehandelten Patienten deutliche Verbesserungen bei der Proteinurie – einem bedeutsamen klinischen Risikomarker für einen Nierenschaden und Surrogat für Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Nierenversagen. Grundsätzlich kann eine Proteinurie durch glomeruläre Schäden (erhöhte Permeabilität des Glomerulums), tubuläre Schäden (unvollständige tubuläre Rückresorption) oder erhöhte Protein-Konzentrationen im Plasma (Überproduktion) begründet sein. Entsprechend finden sich bei glomerulären Schäden primär Albumin und bei tubulären Schäden eher niedermolekulare Proteine im Urin, sodass die Zusammensetzung der Proteine Rückschlüsse auf die Art des Nierenschadens zulässt. Die Messung der Proteinurie erfolgt entsprechend der Leitlinien über die Erfassung der quantitativen renalen Parameter UPCR (Urin-Protein zu Kreatinin-Ratio) und UACR (Urin-Albumin zu Kreatinin-Ratio) [144, 170]. Für diese Parameter zeigten sich in der Studie GS-US-292-0112 nach Umstellung auf EVG/COBI/FTC/TAF deutliche Verbesserungen: So war die Proteinurie, gemessen als UPCR, bei 69% der Patienten nach Umstellung nicht mehr klinisch signifikant (<200 mg/g), analog die Albuminurie gemäß UACR (≥30 mg/g) bei 53% der Patienten. Signifikante Verbesserungen zeigten sich auch für die renalen Parameter Beta-2 Mikroglobulin (β2MG) und Retinol-bindendes Protein (RBP) (jeweils gemessen als Ratio über Kreatinin): β2MG ist ein kleines Membranprotein, RBP ein kleines Transporterprotein. Bei normaler Nierenfunktion werden beide Substanzen im proximalen Tubulus vollständig rückresorbiert, ihr Nachweis im Urin ist daher ein Marker für einen tubulären Schaden. Die Knochendichte stieg sowohl in der Wirbelsäule als auch in der Hüfte signifikant an [171]. Insbesondere in einem bereits renal kompromittierten Patientenkollektiv sprechen die Daten im Hinblick auf das günstige renale und ossäre Nebenwirkungsprofil für einen Einsatz von EVG/COBI/FTC/TAF; entsprechend hat das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) am 11. Mai 2015 das beantragte Härtefallprogramm (CUP: „Arzneimittel-Härtefallprogramm mit EVG/COBI/FTC/TAF zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener mit moderater Nierenfunktionsstörung (eGFR<sub>CG</sub>: 30 bis einschließlich 49 mL/min), die in Deutschland keine zufriedenstellende alternative Therapieoption haben.“) für EVG/COBI/FTC/TAF positiv bestätigt [172].

### *Zusammenfassung*

Das TAF-basierte STR EVG/COBI/FTC/TAF ist eine hochwirksame, gut verträgliche, wichtige neue Therapieoption für HIV-infizierte Erwachsene und Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren, die sich insbesondere durch das verbesserte Sicherheitsprofil auszeichnet. Der Fokus liegt dabei auf dem neuen NRTI TAF: Mehr als 90% aller HIV-Infizierten, die antiretroviral behandelt werden, erhalten eine NRTI-haltige Therapie – demgegenüber sind nur wenige Substanzen aus dieser Klasse heute tatsächlich noch „State-of-the-Art“, und dies mit Limitationen hinsichtlich des Langzeitsicherheitsprofils und damit des klinischen Einsatzes. Nach der FTC-Zulassung in 2003 steht mit TAF nach mehr als einer Dekade nun eine neue NRTI-Option mit wesentlichen patientenrelevanten Vorteilen zur Verfügung: TAF ist die ebenso umfassende wie wichtige Neuentwicklung auf Basis des in der

klinischen Praxis als NRTI-Standard eingesetzten TDF. Die innovative molekulare Struktur von TAF verbindet das umfassend untersuchte, sehr gute Wirksamkeitsprofil der Substanz Tenofovir mit einem verbesserten Sicherheitsprofil durch die chemische Struktur des Alafenamid-Prodrugs: Im Gegensatz zu TDF weist TAF eine hohe Stabilität im Plasma auf und wird erst nach der Aufnahme in die CD4-Zellen in Tenofovir umgewandelt; aufgrund dessen sind die systemischen Plasmaspiegel von freiem Tenofovir unter TAF um nahezu 90% geringer als unter TDF, während die intrazellulären Spiegel von Tenofovirdiphosphat deutlich höher sind. Entsprechend erlaubt die zielgerichtete Formulierung von TAF eine deutlich geringere Dosierung und führt damit zu einer erheblich geringeren Substanzexposition für den Patienten. Anders als das freie Tenofovir wird TAF nicht aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert, eine Akkumulation in den Tubuluszellen erscheint – auch aufgrund der deutlich niedrigeren Dosierung – daher unwahrscheinlich. Renale Nebenwirkungen wie unter TDF sind unter TAF insofern kaum zu erwarten; desgleichen andere systemische Nebenwirkungen. Die zielgerichtet entwickelte Pharmakokinetik von TAF führt zu einer sehr guten Wirksamkeit und zu einem, insbesondere im Hinblick auf Niere und Knochen günstigen (Langzeit-)Nebenwirkungsprofil, das sich in den vorliegenden klinischen Daten bestätigt. Damit kann TAF nicht nur bei allen Patienten eingesetzt werden, die TDF bekommen, sondern darüber hinaus auch bei den Patienten, die aus renalen Gründen kein TDF erhalten dürfen. EVG/COBI/FTC/TAF ist das erste STR, das einen neuen, verbesserten Backbone in Kombination mit einem INI – einer in der klinischen Praxis höchst bedeutsamen Substanzklasse – enthält; als QD einzunehmendes INI-basiertes STR reduziert EVG/COBI/FTC/TAF zudem das Risiko für selektive Nicht-Adhärenz und unterstützt die notwendige hohe Therapietreue. EVG/COBI/FTC/TAF stellt somit eine hochrelevante neue Therapieoption nicht nur für HIV-infizierte Erwachsene, sondern auch für HIV-Infizierte Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Das Robert Koch-Institut (RKI) als Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit ist im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes beauftragt, die ihm übermittelten Daten meldepflichtiger Erkrankungen zu sammeln und unter infektionsepidemiologischen Gesichtspunkten auszuwerten. Zusätzlich werden die Daten von drei Erhebungsinstrumenten (AIDS-Fallregister, ClinSurv HIV und HIV-Serokonverterstudie)

in der Zentralen HIV-Datenbank des RKI zusammengefasst. Die vom RKI zeitnah veröffentlichten Daten bilden die Grundlage für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland. Berichtet werden im Folgenden die für die jeweiligen Parameter (Prävalenz, Neudiagnosen etc.) jeweils aktuellsten Daten.

### Geschlechts und Altersverteilung

Unter den ca. 80.000 HIV-infizierten Patienten im Jahr 2013 waren rund 65.000 (ca. 81%) Männer und etwa 15.000 Frauen. Der prozentuale Anteil an Männern mit Neuinfektion war im Vergleich dazu mit 84% (2.700 von 3.200 HIV-Neuinfektionen) noch einmal höher [14]. Auch aktuellere Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (81,2%) häufiger als bei Frauen (18,7%; keine Angaben: 0,1%; Stand: 1. März 2015) [13]. Ende 2013 lebten ca. 200 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren in Deutschland mit der Diagnose HIV [14]. Dies entspricht einem Anteil von unter 1%. HIV-Infektionen traten in Deutschland in den letzten 10 Jahren vorwiegend bei 25- bis 40-Jährigen auf [173].

### Prävalenz

Die Zahl der Personen, die mit einer HIV-Infektionen leben, nimmt seit Mitte der 90er-Jahre kontinuierlich zu. Durch die Verfügbarkeit der hochwirksamen antiretroviralen Therapie versterben erheblich weniger Menschen mit einer HIV-Infektion/AIDS, als sich neu mit HIV infizieren – die Lebenserwartung eines HIV-Infizierten entspricht heute nahezu der eines Menschen, der nicht mit HIV infiziert ist. Die Anzahl der Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben, hat sich seit Mitte der 90er-Jahre verdoppelt und wird voraussichtlich auch in den kommenden Jahren ansteigen [173].

In der nachfolgenden Tabelle 3-21 ist die Prävalenz von HIV/AIDS in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-21: Prävalenz von HIV/AIDS in Deutschland

	2009 [174]	2010 [175]	2011 [176]	2012 [177, 178]	2013 [14]
Personen, die mit HIV/AIDS leben	~67.000 (64.000-70.000)	~70.000 (60.000-83.000)	~73.000 (66.000-80.000)	~78.000 (66.000-91.000)	~80.000 (69.000-91.000)
Männer mit HIV/AIDS	~55.000 (52.000-57.500)	~57.000 (49.000-68.000)	~59.000 (53.000-64.500)	~63.000 (53.000-74.000)	~65.000 (56.000-75.000)
Frauen mit HIV/AIDS	~12.000 (11.700-12.500)	~13.000 (11.000-16.000)	~14.000 (12.700-15.200)	~14.000 (13.000-15.000)	~15.000 (12.000-17.000)
darunter Kinder (<15 Jahre)	~200	~200	~200	~200	~200
Personen mit nicht-diagnostizierter HIV-Erkrankung	nicht berichtet	nicht berichtet	~14.000 (12.000-15.000)	~14.000 (13.000-15.000)	~14.000 (10.000-17.000)

	2009 [174]	2010 [175]	2011 [176]	2012 [177, 178]	2013 [14]
Gesamtzahl HIV/AIDS-Fälle seit Beginn der Epidemie	~86.500 (84.000-90.000)	~91.000 (82.000-103.000)	~100.000 (91.000-110.000)	~94.000 (84.000-110.000)	94.847 [173]
Patienten, die mit AIDS leben	~11.300	~12.000 <sup>a</sup>	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet
Gesamtzahl AIDS-Fälle seit Beginn der Epidemie	~36.500	~37.000 <sup>a</sup>	nicht berichtet	nicht berichtet	~29.800 [173]
Todesfälle im jeweiligen Jahr	~550	~550	~500 (400-600)	~550 (530-580)	~550 (520-570)
Gesamtzahl Todesfälle seit Beginn der Epidemie	~28.000	~29.000 (27.000-30.000)	~27.000 (25.000-30.000)	~27.000 (26.000-28.000)	~28.000 (27.000-28.000)
AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV=Humanes Immundefizienzvirus					

Das RKI schätzt, dass mit Stand Ende 2013 in Deutschland etwa 80.000 Menschen mit einer HIV-Infektion leben. Darunter waren, wie in den Jahren 2011 und 2012, schätzungsweise 14.000 Menschen mit nicht-diagnostizierter HIV-Infektion. Die Zahl der Menschen, die mit AIDS leben, wurde für die Jahre 2011, 2012 und 2013 nicht berichtet.

### Inzidenz (neu diagnostizierte Fälle)

In den Schätzungen früherer Jahre ging das RKI der Vereinfachung halber davon aus, dass die Zahl der neudiagnostizierten Infektionen der Zahl der neuerfolgten Infektionen entspricht. Mithilfe einer neuen Schätzmethode ist es dem RKI seit Ende 2011 möglich, Verlauf und Zahl von Neuinfektionen unter Berücksichtigung des Zeitverzugs zwischen Infektion und HIV-Diagnose zu schätzen. Das in der für das Jahr 2012 vorgenommenen Schätzung angewandte mathematische Modell ist eine Weiterentwicklung des Modells von 2011 und schätzt die HIV-Infektionsinzidenz im Verlauf bis 2012 und darauf basierend die HIV-Prävalenz. Um die Stabilität der Schätzung etwas zu erhöhen, hat das RKI in Absprache mit dem Bundesministerium für Gesundheit entschieden, das Verfahren der jährlichen HIV-Schätzung dahingehend zu modifizieren, dass nicht mehr die HIV-Inzidenz und -Prävalenz des laufenden Jahres, sondern die des Vorjahres geschätzt wird [178]. Obwohl die für die Berechnung zu Grunde liegenden Meldedaten kein unmittelbares und unverzerrtes Abbild liefern, bilden sie die wichtigste Grundlage für Modellierungen des aktuellen Infektionsgeschehens [173]. Eine detaillierte Beschreibung der für die Schätzung verwendeten Methoden findet sich im Bericht „Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland, Stand Ende 2012“ [177].

Die geschätzte Zahl der HIV-Neuinfektionen ist nach einem in den letzten Jahren beobachteten Plateau von knapp 3.000 Neuinfektionen pro Jahr aktuell wieder leicht gestiegen und lag im Jahr 2013 bei etwa 3.200 [14]. Neben einem möglichen realen Anstieg

der HIV-Neuinfektionen, werden die verstärkte Wahrnehmung von Testangeboten und die verbesserte Datenqualität sowie eine verstärkte Recherche der meldenden Ärzte als mögliche Gründe für diesen leichten Anstieg genannt [13]. Die Gesamtzahl der HIV-Erstdiagnosen wurde aktuell für das Jahr 2014 mit 3.525 Fällen berichtet [13]. Die Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose bei bereits fortgeschrittenem Immundefekt ist nach dem Abfall in 2012 wieder leicht gestiegen und wurde auf etwa 1.100 Fälle im Jahr 2013 geschätzt.

In der nachfolgenden Tabelle 3-22 ist die Inzidenz von HIV/AIDS in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-22: Inzidenz von HIV/AIDS in Deutschland

	2009 [174]	2010 [175]	2011 [176]	2012 [177, 178]	2013 [14]
HIV-Neuinfektionen	~3.000	~3.000 (2.700-3.300)	~2.700 (2.400-3.000)	~3.400 (3.100-3.600)	~3.200 (3.000-3.400)
Männer	~2.650	~2.700 (2.500-3.000)	~2.300 (2.000-2.525)	~3.000 (2.800-3.200)	~2.700 (2.600-3.000)
Frauen	~350	~290 (260-330)	~400 (380-475)	~410 (360-500)	~460 (410-530)
HIV-Erstdiagnosen [13]	2.868	2.715	2.700	2.978	3.288
Männer	2.394 (83,5%)	2.302 (84,8%)	2.269 (84,0%)	2.522 (84,7%)	2.694 (81,9%)
Frauen	458 (16,0%)	402 (14,8%)	424 (15,7%)	454 (15,2%)	592 (18,0%)
HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt <sup>a</sup>	nicht berichtet	nicht berichtet	~1.000 (900-1.100)	~820 (750-890)	1.100 (1.100-1.300)
HIV=Humanes Immundefizienzvirus					

### Mit antiretroviraler Therapie behandelte HIV/AIDS-Patienten in Deutschland

Die folgende Tabelle 3-23 stellt die Zahl der HIV/AIDS-Patienten dar, die in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2013 mit antiretroviraler Therapie behandelt wurden.

Tabelle 3-23: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten in Deutschland

	2009	2010	2011	2012	2013
Personen, die mit HIV/AIDS leben (umfasst diagnostizierte und nicht-diagnostizierte HIV-Infektionen)	~67.000 (64.000-70.000) [174]	~70.000 (63.000-83.000) [175]	~73.000 (66.000-80.000) [176]	~78.000 (66.000-91.000) [177, 178]	~80.000 (69.000-91.000) [14]
Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	~64.000 <sup>a</sup>	~66.000 <sup>a</sup>

	2009	2010	2011	2012	2013
Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten	~43.000 [179]	~50.000 [179]	~52.000 [176]	~50.000 [177, 178]	~54.000 [14]
Anteil der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten an Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben	-	-	-	78,1%	81,8%
HIV-Infizierte, die auf eine antiretrovirale Therapie eingestellt werden	4.002 <sup>b</sup>	~5.000 <sup>b</sup>	~5.200 <sup>b</sup>	~5.000 <sup>b</sup>	~5.000 <sup>b</sup>
<sup>1</sup> Die Anzahl der Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/ AIDS leben, errechnet sich aus der Differenz derjenigen Personen, die mit HIV/ AIDS leben und derer, die laut Schätzungen des Robert Koch-Instituts bisher nicht diagnostiziert wurden. <sup>2</sup> Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie von ca. 10% aller mit einer antiretroviralen Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten [179]. AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV=Humanes Immundefizienzvirus					

Insgesamt wurden im Jahr 2013 etwa 54.000 Personen, die mit HIV/AIDS leben, antiretroviral behandelt; bezogen auf die in Deutschland lebenden Personen mit einer diagnostizierten HIV-Infektion entspricht dies einem Anteil von ca. 81,8% [14]. Entsprechend der Gesamtzahl aller HIV-Infizierten ist auch die Gesamtzahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten in den letzten Jahren seit 2009 von ca. 43.000 auf ca. 54.000 Patienten im Jahr 2013 gestiegen [14]. Ausgehend von 80.000 mit HIV/AIDS lebenden Personen im Jahre 2013 verbleiben somit ca. 26.000 Personen, die keine antiretrovirale Therapie erhielten. Da die vom RKI genannte Gesamtzahl sowohl die diagnostizierten Patienten als auch eine geschätzte Zahl von 14.000 nicht-diagnostizierten und demzufolge auch nicht-therapierten HIV-Infizierten umfasst, verbleiben 12.000 Personen mit bekanntem HIV-Status, die derzeit nicht behandelt werden. Hierzu lassen sich die Deutsch-Österreichischen Leitlinien heranziehen: Gemäß der derzeit aktuellen Leitlinienempfehlung richtet sich der Therapiebeginn primär nach dem immunologischen Status und sekundär nach möglicherweise zusätzlich vorliegenden Risikofaktoren oder dem Einsatz der Therapie als Prävention zum Schutz eines HIV-negativen Partners [15]. Derzeit liegt die allgemeine Empfehlung zum Therapiebeginn gemäß Deutsch-Österreichischen Leitlinien bei einem Grenzwert von 350 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>; bei Vorliegen von Risikofaktoren wie beispielsweise einer Koinfektion mit Hepatitis B oder C oder einem vorliegenden kardiovaskulären Grundrisiko von >20% gemäß Framingham wird empfohlen, die Therapie bereits früher, das heißt zwischen 350 und 500 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> zu beginnen. Insofern ist davon auszugehen, dass der allergrößte Teil der derzeit 12.000 diagnostizierten, jedoch nicht-behandelten Personen noch nicht therapiebedürftig ist oder den Therapiestart ablehnt respektive keine Therapie möchte. Zusammenfassend sind also etwa 14.000 unbehandelte HIV-Infizierte noch nicht diagnostiziert und eine vergleichbare Anzahl HIV-Infizierter (ca. 12.000) ist zwar diagnostiziert, wird jedoch noch nicht behandelt.

Begründet werden kann die konstant hohe Anzahl von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie mit den Evidenz-basierten Änderungen der Deutsch-Österreichischen, aber auch aller anderen relevanten internationalen Leitlinien, die einen immer früheren Therapiebeginn anraten – viele internationale Leitlinien empfehlen bereits jetzt einen CD4-Zellzahl-unabhängigen Therapiebeginn bei allen HIV-Infizierten. Es ist davon auszugehen, dass die aktuelle Veröffentlichung der Daten der START-Studie (siehe Abschnitt 3.2.1), die die klinischen Vorteile eines früheren Therapiebeginns deutlich belegen, in die Leitlinien einfließen und diese Entwicklung auch zukünftig weiter beschleunigen wird. Des Weiteren ist die Zunahme der Behandlungsrate vermutlich auch auf den zunehmenden „Treatment as Prevention“-basierten Patientenwunsch zurückzuführen (siehe Abschnitt 3.2.1).

### ***Neueinstellungen***

Im Jahr 2009 begannen nach Angaben des RKI insgesamt 4.002 Patienten mit einer antiretroviralen Initialtherapie (aktuellere Daten des RKI zum Therapiebeginn liegen nicht vor) – dies entspricht knapp 10% aller behandelten HIV-Infizierten [179]. Basierend auf Verordnungszahlen (IMS PharmaScope) und darauf beruhenden eigenen Berechnungen zu Patientenzahlen und Therapiebeginn wird davon ausgegangen, dass der prozentuale Anteil an Neueinstellungen/ behandelten HIV-Infizierten bis anhin in etwa gleich geblieben ist. Unter dieser Annahme wird geschätzt, dass im Jahr 2014 etwa 5.000 HIV-Infizierte mit einer antiretroviralen Therapie begonnen haben.

### ***Umstellungen der Therapie***

Die Umstellung einer antiretroviralen Therapie kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapien, Patientenwunsch oder potentiellen Interaktionen notwendig sein. Virologisches Versagen ist aufgrund der hohen Wirksamkeit der vorhandenen Therapien nur noch selten ein Grund für eine Therapieumstellung [102, 103]. Hauptgründe sind mittlerweile Adhärenzprobleme und Nebenwirkungen [32, 33].

Die Daten der ART-CC zeigen hohe Umstellungsraten für Patienten mit einer NNRTI-basierten und einer PI-basierten Therapie [102]: Die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung lag bei 25% bezogen auf ein Jahr und 47% bezogen auf drei Jahre. Im Vergleich mit älteren Kohorten-Daten [135] zeigt sich ein deutlicher Rückgang der jährlichen Umstellungsrate, der aus der Verfügbarkeit neuer Regime mit verbesserten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofilen resultiert. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die aktuell veröffentlichte italienische multizentrische ICONA-Kohorte mit insgesamt 4.052 HIV-infizierten Patienten, die zwischen Januar 2008 und Oktober 2014 auf eine antiretrovirale Therapie neu eingestellt wurden [103]: Die Umstellungsrate im ersten Jahr lag bei 26%, nach drei Jahren war bei nahezu der Hälfte der Patienten mindestens eine Substanz des Initialregimes gewechselt worden. Dies konnten auch Cicconi et al. zeigen, die verschiedene Beobachtungszeiträume miteinander verglichen: Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Therapie aufgrund von Unverträglichkeit umgestellt wurde, war im jüngsten Beobachtungszeitraum deutlich geringer als in den vorhergehenden, älteren Perioden [134].

Basierend auf diesen Kohorten-Daten und eigenen verordnungsbasierten Berechnungen wird von einer jährlichen Umstellungsrate von 23% für die Jahre 2013 und 2014 ausgegangen. Basierend auf diesen Annahmen wechselten im Jahr 2013 beziehungsweise 2014 12.420 beziehungsweise 13.444 HIV-Patienten ihre Therapieregime. Für die folgenden Jahre wird analog zu 2014 jeweils von einem Anteil von 23% „Switch-Patienten“ ausgegangen.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Tabelle 3-24: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2012 bis 2020

<b>Jahr</b>	<b>HIV-Neuinfektionen</b>	<b>Antiretrovirale Initialtherapie</b>	<b>Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten</b>	<b>Mit antiretroviraler Therapie behandelte HIV/AIDS-Patienten, die die Therapie wechseln</b>
2012	~3.400 (3.100-3.600) [177, 178]	~5.000 <sup>a</sup>	~50.000 [177, 178]	11.500 (23%)
2013	~3.200 (3.000-3.400) [14]	~5.000 <sup>a</sup>	~54.000 [14]	12.420 (23%)
2014	~3.200 (3.000-3.400)	~5.000	58.450	13.444 (23%)
2015	~3.200 (3.000-3.400)	~5.200	63.100	14.513 (23%)
2016	~3.200 (3.000-3.400)	~5.300	67.850	15.606 (23%)
2017	~3.200 (3.000-3.400)	~5.400	72.700	16.721 (23%)
2018	~3.200 (3.000-3.400)	~5.500	77.650	17.860 (23%)
2019	~3.200 (3.000-3.400)	~5.500	82.600	18.998 (23%)
2020	~3.200 (3.000-3.400)	~5.500	87.550	20.137 (23%)

<sup>a</sup> Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie von ca. 10% aller mit einer antiretroviralen Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten [179].  
AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV=Humanes Immundefizienzvirus

Nach den aktuellsten Zahlen des RKI wurden für die Jahre 2012 und 2013 insgesamt ca. 3.400 beziehungsweise 3.200 HIV-Neuinfektionen gemeldet [14, 178]. Der Schätzung des RKI zufolge leben außerdem im Jahr 2013 ca. 14.000 Personen in Deutschland, die mit HIV infiziert, aber noch nicht diagnostiziert sind [14]. Neben den jährlichen Neuinfektionen werden auch aus dieser Personengruppe in den nächsten Jahren neue HIV-Infektionen gemeldet werden. Es ist daher davon auszugehen, dass die Zahl der Neuinfektionen auch in den kommenden Jahren innerhalb der angegebenen Spanne bei rund 3.200 Neuinfektionen ( $\pm 200$ ) jährlich liegen wird, respektive leicht zunimmt.

Unter der Annahme, dass sich die Neuinfektionen und -diagnosen nicht in einem nennenswerten Umfang verändern und ausgehend von den Zahlen des RKI für 2013 sowie den aktuell gültigen Deutsch-Österreichischen Leitlinien, gehen wir bis 2014 von ca. 5.000 Patienten aus, die pro Jahr mit einer antiretroviralen Therapie beginnen. Aufgrund der mehrfach zitierten Ergebnisse der START-Studie, ist davon auszugehen, dass diese sowohl in die Leitlinien als auch in die klinische Praxis übernommen werden und die Zahl der Neueinstellungen pro Jahr damit ansteigt – die Dynamik kann zu dieser Zeit lediglich geschätzt werden. Damit und vorausgesetzt, dass sich auch die Zahl der Todesfälle in den nächsten Jahren nicht nennenswert ändert, ist in den nächsten Jahren eine sowohl absolut als auch relativ steigende Anzahl von antiretroviral therapierten HIV/AIDS-Patienten zu erwarten.

Es wird auf Basis der vorliegenden Kohorten-Daten und einem etwa gleich bleibenden therapeutischen Armamentarium davon ausgegangen, dass die Umstellungsraten etwa stabil bei 23% für die kommenden Jahre bleiben.

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-25: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
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.	Therapienaive Patienten: 4.965 <sup>a</sup> 14.239 <sup>b</sup>	Therapienaive Patienten: 4.295 <sup>a</sup> 12.317 <sup>b</sup>
	Vorbehandelte Patienten: 13.355 <sup>a</sup> 51.468 <sup>b</sup>	Vorbehandelte Patienten: 11.552 <sup>a</sup> 44.520 <sup>b</sup>
	<b>Gesamtpopulation:</b> 18.320 <sup>a</sup> 65.707 <sup>b</sup>	<b>Gesamtpopulation:</b> 15.847 <sup>a</sup> 56.837 <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Diese Angabe berücksichtigt [180-183]: – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen. – vorbehandelte Patienten: Alle therapierten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln. <sup>b</sup> Diese Angabe berücksichtigt [180-183]: – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten. – vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Wie oben beschrieben, haben im Jahr 2012 beziehungsweise 2013 ca. 5.000 Patienten mit einer antiretroviralen Initialtherapie begonnen. Ausgehend von diesen Zahlen wird basierend auf der mehrfach zitierten START-Studie für die folgenden Jahre eine zu diesem Zeitpunkt nur schätzbare Zunahme der jährlichen Neueinstellungen angenommen und wir übernehmen diese Zahl für die Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-26). Bei den antiretroviral vorbehandelten HIV-Patienten geht die Prognose für 2016 von etwa 15.606 Patienten aus, die die Therapie wechseln; diese Zahl basiert auf den beschriebenen Umstellungsraten aus einer großen Kohorte sowie den Angaben des RKI zur Anzahl der behandelten Patienten.

Die Anzahl der Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren (und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer HIV-Infektion kann aus den vorliegenden Daten nicht genau angegeben werden. Der Anteil der Kinder bis 15 Jahre entspricht mit 200 Patienten 0,25% aller im Jahr 2013 mit HIV lebenden Patienten in Deutschland (Tabelle 3-21). Da die HIV-Infektionen in Deutschland in den letzten 10 Jahren auch vorwiegend bei 25- bis 40-Jährigen auftraten [173], wird davon ausgegangen, dass der Anteil der Jugendlichen, die mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt werden können, unter 1% der errechneten Zielpopulation liegt. Wie der G-BA selbst anmerkt, lässt diese Angabe keine adäquate Quantifizierung der Patientenpopulation der Jugendlichen, insbesondere hinsichtlich der HIV-Infizierten im Alter von 12 bis unter 15 Jahren sowie der 15- bis unter 18-Jährigen zu [180, 181]. Daher werden Jugendliche ab 12 Jahren bei der Ermittlung respektive Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen nicht gesondert aufgeführt und im Weiteren wird nur noch von der Gesamtpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren ausgegangen. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA in den Verfahren zu DTG (2014-02-15-D-099) und DTG/ABC/3TC (2014-10-01-D-131) durch die entsprechenden Beschlüsse respektive in den Tragenden Gründen zum Beschluss bestätigt [180, 181].

Eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF sollte nur bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet werden, die mit dem HIV-1 infiziert sind und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen. Aufgrund von Primärresistenzen oder erworbenen Resistenzen gegen die Klasse der INI oder FTC oder Tenofovir ist somit die Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF für einige Patienten nicht geeignet.

#### *Nicht-vorbehandelte Patienten: Primärresistenzen*

In Deutschland sind bei rund 10-12% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten [15, 37-39]. Primärresistenzen gegen die Klasse der INI sind bisher sehr selten und nicht quantitativ beschrieben, entsprechend ist gemäß der Deutsch-Österreichischen AIDS-Leitlinien eine primäre Testung auf eine Resistenz im Integrasegen derzeit in der Regel noch nicht erforderlich [15]. Die RESINA-Studie aus Nordrhein-Westfalen zeigte Resistenzen gegen NRTI bei 5,8% der untersuchten Patienten [38]; zum gleichen Ergebnis kam eine Untersuchung der Deutschen HIV-1 Serokonverter-Kohorte mit einer Rate von 6% [39]. Diese Resistenzrate umfasst alle mit einer Resistenz gegen NRTI assoziierten Virusmutanten. Streng genommen müssten bei der Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation nur die Resistenzen gegen TDF und FTC berücksichtigt werden und nicht die Resistenzen gegen NRTI. Da für diese Berechnung jedoch nur unzureichende Daten vorliegen, wird die Gesamtrate der NRTI-assoziierten Primärresistenzen zugrunde gelegt. Durch die Primärresistenzen gegen NRTI ist somit gemäß der aktuellen Datenlage bei 5,9% der Patienten eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF nicht angezeigt. Bezogen auf die 5.300 antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten in der Zielpopulation, die 2016 mit einer Therapie beginnen, sollten aufgrund von Primärresistenzen 313 Patienten nicht

mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt werden. Somit verbleiben 4.987 Patienten in der Zielpopulation.

#### *Vorbehandelte Patienten: Erworbene Resistenzen*

Zur Ermittlung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten mit erworbenen Resistenzen gegen die Klasse der INI liegen Daten zu RAL, EVG und DTG vor: In der Zulassungsstudie zu EVG bei stark vorbehandelten Patienten zeigte sich eine Resistenzentwicklung unter EVG bei 6,6% und bei RAL bei 7,4% der Patienten [184]. In der STARTMRK-Studie lag die Rate an Resistenzmutationen gegenüber RAL bei nicht-vorbehandelten Patienten bei ca. 1,4% [185]. Auch wenn davon auszugehen ist, dass der Anteil stark vorbehandelter Patienten an allen vorbehandelten Patienten eher gering ist (diese Annahme ergibt sich aus den geringen Verordnungsanteilen der Substanzen, die primär bei weiter vorbehandelten oder Salvage-Patienten eingesetzt werden, also TPV/r, ETV, T-20 oder Maraviroc [MVC]; IMS PharmaScope), werden beide Studien berücksichtigt, woraus sich eine mittlere Resistenzrate von 4,9% gegenüber RAL ergibt. Derzeit werden ca. 7.000 Patienten mit RAL behandelt – das entspricht einem Anteil von 11,1% bezogen auf alle im Jahr 2015 antiretroviral behandelten Patienten (n=63.100; Tabelle 3-24). Geht man in Ermangelung konkreter Daten von der gleichen Umstellungsrate für RAL aus wie für alle behandelten Patienten (2016: 23%), ergeben sich jährlich 1.610 Patienten, die mit RAL behandelt werden und ihre Therapie wechseln. Es wird davon ausgegangen, dass 4,9% dieser Patienten (n=79) mit einem HI-Virus infiziert sind, das Resistenz-assoziierte Mutationen gegen RAL aufweist und die insofern aufgrund der breiten Kreuzresistenz zwischen RAL und EVG nicht auf EVG umgestellt werden können. Wie beschrieben, lag die Resistenzrate unter EVG in der EVG-Zulassungsstudie bei stark vorbehandelten Patienten bei 6,6% [184]. Für Daten zu nicht-vorbehandelten Patienten und virologisch supprimierten Patienten werden die Zulassungsstudien zu EVG/COBI/FTC/TDF herangezogen: Bei nicht-vorbehandelten Patienten lag die Resistenzrate bei 1,9% [100]; bei virologisch supprimierten Patienten konnten nach Umstellung von PI/r-basierten und NNRTI-basierten Regimen keine unter Therapie entstandene Resistenzmutationen festgestellt werden [100]. Entsprechend des Vorgehens bei RAL wird somit davon ausgegangen, dass eine Resistenz gegen EVG bei etwa 3,4% der Patienten vorliegt. EVG ist in Deutschland ausschließlich fixkombiniert mit FTC, TDF und COBI (Stribild<sup>®</sup>) erhältlich. Eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF erhalten aktuell 4.200 Patienten, was einem Anteil von 6,6% bezogen auf alle in 2015 antiretroviral behandelten Patienten (n=63.100) entspricht. Unter der gleichen Annahme wie für RAL respektive alle vorbehandelten Patienten (jährliche Umstellungsrate: 23%) ergeben sich hier jährlich 966 Patienten unter EVG, die ihre Therapie wechseln. Entsprechend der angenommenen Resistenzrate von 3,4% können 33 Patienten nicht auf EVG/COBI/FTC/TAF umgestellt werden [100, 184]. Gemäß der Fachinformation zu DTG kam es in den Studien bei ca. 2,6% der Patienten zu einer Resistenzentwicklung [74]. Mit der Substanz DTG werden aktuell ca. 11.000 Patienten behandelt – das entspricht einem Anteil von ca. 17,4% bezogen auf alle antiretroviral behandelten Patienten (n=63.100). Wiederum unter der gleichen Annahme hinsichtlich der Umstellung ergeben sich hier jährlich 2.530 Patienten, die ihre Therapie wechseln. Da davon ausgegangen werden kann, dass bei Patienten, die eine Resistenz gegen DTG entwickelt haben, zu einem gewissen Anteil auch eine Kreuzresistenz

gegen EVG vorliegt, werden auch diese Patienten bei der Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt. Entsprechend würden weitere 66 Patienten nicht für eine Therapie mit EVG in Frage kommen.

Zur Ermittlung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten, die erworbene Resistenzen gegen die Klasse der NRTI aufweisen, werden Real-Life-Daten zur Prävalenz von Resistenz-assoziierten Mutationen herangezogen: FTC selektiert für die M184V-Mutation, TAF selektiert ebenso wie TDF für die K65R-Mutation. Obwohl in vitro-Daten darauf hindeuten, dass TAF virologisch wirksamer ist als TDF (dies sogar bei TDF-resistenten Isolaten [186]) und die Resistenzrate entsprechend niedriger sein könnte, werden in Ermangelung von aussagekräftigen Real-Life-Daten zur K65R-Mutation unter TAF die Prävalenzen der K65R-Mutation unter TDF berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund werden Daten zur Prävalenz der Signaturmutationen unter FTC und TDF herangezogen – archivierte Primärmutationen sind in der Prävalenzanalyse mit erfasst und werden aus diesem Grund nicht mehr separat berücksichtigt. Charpentier et al. berichten auf Basis einer retrospektiven Analyse von genotypischen Resistenztests von Patienten mit virologischem Versagen (n=9.586, jedes antiretrovirale Regime) folgende Prävalenzentwicklung zwischen 2005 und 2010: Die Prävalenz der M184V-Mutation fällt von 36,9% auf 14,8% (4,4%/Jahr) und die Prävalenz der K65R-Mutation sinkt von 1,7% auf 1,0% (0,1%/Jahr) [187]. Miller et al. berichten ebenfalls auf Basis einer retrospektiven Analyse für den Zeitraum zwischen 2003 und 2010 eine ähnliche Entwicklung (n=107.231, alle Regime): Die Prävalenz der M184V-Mutation fällt deutlich von 44,0% auf 17,9% (3,7%/Jahr) und die Prävalenz der K65R-Mutation geht von 4,3% auf 2,1% zurück (0,3%/Jahr) [188]. Gewichtet man die Prävalenzen aus den Datensätzen entsprechend der Fallzahl und extrapoliert die Prävalenzentwicklung auf das Jahr 2014, ergeben sich folgende geschätzte Prävalenzen für das Jahr 2015: 11,5% für die M184V (FTC) und 1,4% für die K65R (TDF). Bezogen auf die 15.606 Patienten, die 2016 voraussichtlich die Therapie wechseln, dürften entsprechend 2.013 Patienten (12,9%) nicht mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt werden.

Ein Caveat bei der Interpretation der Daten sind trotz fast identischer Leitlinienempfehlungen die nationalen Verordnungsgewohnheiten im Hinblick auf die Substanzklassen-Wahl; dessen ungeachtet stellt die gewichtete Kombination der Datensätze eine gute Orientierung dar. Insgesamt reduziert sich somit die Zielpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten aufgrund von erworbenen Resistenzen um 2.191 Patienten auf 13.415.

Des Weiteren soll die Therapie bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 30 mL/min nicht eingeleitet werden. Zur Abschätzung der Patientenzahl mit einem eGFR-Wert unter 30 mL/min wurden die Daten der D:A:D-Kohorte, einer prospektiven Kohorten-Kollaboration von >49.000 HIV-Infizierten aus elf Kohorten in Europa, Australien und den USA herangezogen: Laut einer Studie bei 35.192 analysierten HIV-positiven Personen liegt der Baseline eGFR-Wert bei 135 Patienten unter 30 mL/min (0,4%) [189]. Eingeschlossen wurden sowohl antiretroviral nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte HIV-Infizierte; es wird davon ausgegangen, dass die Verteilung der Baseline eGFR-Wert in beiden Gruppen gleich ist. Holman et al. kamen bei der Auswertungen der Daten der niederländischen

ATHENA-Kohorte mit zwei unterschiedlichen Untersuchungsmethoden bei insgesamt 10.840 Patienten auf 45 beziehungsweise 50 Patienten mit einer eGFR unter 30 mL/min (0,42-0,46%) [190]. Insgesamt wird zur Berechnung der Patienten in der Zielpopulation von einem prozentualen Anteil von 0,45% ausgegangen, die eine eGFR unter 30 mL/min aufweisen und somit nicht für eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in Frage kommen. Bezogen auf die verbleibenden Zielpopulationen von 4.987 antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten, die 2016 eine Initialtherapie beginnen, und von 13.415 antiretroviral vorbehandelten Patienten, die 2016 voraussichtlich die Therapie wechseln, dürften entsprechend 22 respektive 60 Patienten (0,45%) nicht mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt werden.

Von den 5.300 antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten, die 2016 voraussichtlich eine Initialtherapie beginnen, verbleiben somit 4.965 Patienten in der Zielpopulation, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir assoziiert sind und die eine eGFR über 30 mL/min aufweisen. Von den 15.606 antiretroviral vorbehandelten Patienten, die 2016 voraussichtlich die Therapie wechseln, verbleiben somit 13.355 Patienten in der Zielpopulation, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir assoziiert sind und die eine eGFR über 30 mL/min aufweisen.

Legt man 70.290.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2014 gesetzlich krankenversichert waren [191], und eine Bevölkerungszahl von 81.300.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2015 zugrunde [192], ergibt sich ein Anteil von ca. 86,5% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

Tabelle 3-26: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen <sup>a</sup>	5.300
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln <sup>a</sup>	15.606
Gesamt 20.906	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (Primärresistenzen gegen NRTI: 5,9%)	4.987
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (Resistenzen gegen INI und NRTI: 4,9% [RAL]/ 3,4% [EVG]/ 2,6% [DTG]/ 12,9% [TDF, FTC])	13.415
Gesamt 18.402	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen und die eine CrCl >30 mL/min haben (Patienten mit eGFR unter 30 mL/min: 0,45%)	4.965
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen und die eine CrCl >30 mL/min haben (Patienten mit eGFR unter 30 mL/min: 0,45%)	13.355
Gesamt 18.320	
Anzahl der GKV-Patienten (86,5%), die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen und die eine CrCl >30 mL/min haben	4.295
Anzahl der GKV-Patienten (86,5%), die die Therapie wechseln und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen und die eine CrCl >30 mL/min haben	11.552
Gesamt 15.847	
<sup>a</sup> Annahmen für das Jahr 2016 CrCl=Kreatinin-Clearance, DTG=Dolutegravir, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RAL=Raltegravir, TDF=Tenofoviridisoproxil	

Berücksichtigt man entsprechend der Dossier-Vorgabe, dass eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF rein theoretisch auch bei bisher nicht-therapierten Patienten respektive HIV-Infizierten unabhängig von ihrer Therapiebedürftigkeit zur Anwendung kommen kann und des Weiteren alle Patienten auf EVG/COBI/FTC/TAF umgestellt werden könnten, ergeben sich folgende Patientenzahlen in der Zielpopulation:

Tabelle 3-27: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen <sup>a</sup>	15.200 <sup>b</sup>
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln <sup>a</sup>	67.850
Gesamt 83.050	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (Primärresistenzen gegen NRTI: 5,9%)	14.303
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen (Resistenzen gegen INI und NRTI: 4,9% [RAL]/ 3,4% [EVG]/ 2,6% [DTG]/ 12,9% [TDF, FTC])	51.701
Gesamt 66.004	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen und die eine CrCl >30 mL/min haben (Patienten mit eGFR unter 30 mL/min: 0,45%)	14.239
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen und die eine CrCl >30 mL/min haben (Patienten mit eGFR unter 30 mL/min: 0,45%)	51.468
Gesamt 65.707	
Anzahl der GKV-Patienten (86,5%), die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen und die eine CrCl >30 mL/min haben	12.317
Anzahl der GKV-Patienten (86,5%), die die Therapie wechseln und bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen und die eine CrCl >30 mL/min haben	44.520
Gesamt 56.837	
<sup>a</sup> Annahmen für das Jahr 2016	
<sup>b</sup> Summe aus den geschätzten 3.200 Patienten, die 2016 eine HIV-Neuinfektion haben und dem Pool der 12.000 diagnostizierten, aber noch nicht behandelten Patienten	
CrCl=Kreatinin-Clearance, DTG=Dolutegravir, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RAL=Raltegravir, TDF=Tenofoviridisoproxil	

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die

Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen <sup>a</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion, deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen	Beleg für einen geringen Zusatznutzen	4.295 <sup>b</sup> 12.317 <sup>c</sup>
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion, deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	11.552 <sup>b</sup> 44.520 <sup>c</sup>
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion, deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen	Kein Zusatznutzen	- <sup>d</sup>
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion, deren HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen	Kein Zusatznutzen	- <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Analog zum Vorgehen des G-BA (siehe Abschnitt 3.2.4) wird hier von der Gesamtpopulation der Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren ausgegangen.

<sup>b</sup> Diese Angabe berücksichtigt [180-183]:

- nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen
- vorbehandelte Patienten: Alle therapierten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln.

<sup>c</sup> Diese Angabe berücksichtigt [180-183]:

- nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten.
- vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.

<sup>d</sup> Analog zur Vorgehensweise des G-BA wird die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg nicht gesondert aufgeführt.

FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, INI=Integrase-Inhibitor

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Auf Basis der HIV-Neudiagnosen respektive -infektionen wurde, wie oben beschrieben, eine Zahl von ca. 4.295 antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg (Zielpopulation) ermittelt, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen, bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen, eine berechnete CrCl >30 mL/min haben und die gesetzlich versichert sind. Auf Basis der antiretroviral therapierten HIV-Patienten, die die Therapie wechseln, wurde, wie oben beschrieben, eine Zahl von ca. 11.552 antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren (Zielpopulation) ermittelt, bei denen die HI-Viren keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder Tenofovir verbundenen Mutationen aufweisen, eine berechnete CrCl >30 mL/min haben und die gesetzlich versichert sind.

Die Daten der klinischen Studien und der Subgruppenanalysen zu EVG/COBI/FTC/TAF zeigen, dass innerhalb der jeweiligen Zielpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1) und der vorbehandelten (Modul 4, Abschnitt 4.3.1) HIV-Infizierten keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind. Somit kann der für die jeweilige Populationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten HIV-Infizierten für EVG/COBI/FTC/TAF beanspruchte Zusatznutzen jeweils auf die gesamte Patientenpopulation übertragen werden.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

### **Krankheitsbild, therapeutischer Bedarf**

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien [15, 22, 26, 27, 36, 124-130] und ausgewählter Sekundärliteratur [193] und den dort zitierten Quellen entnommen. Weitere Literatur entstammt der internen Datenbank von Gilead.

### **Epidemiologie**

Die Daten zur Epidemiologie von HIV/AIDS in Deutschland basieren im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI zur Epidemiologie der HIV-Infektion in Deutschland und zur ClinSurv-Kohorte. Die Angaben zu den eGFR-Werten (Angabe: berechnete CrCl) stammen aus einer Präsentation zur D:A:D-Studie [189] und einer zur ATHENA Kohorte [190]. Die Daten zur Resistenz wurden der RESINA-Studie [38], der Serokonverter-Studie [39], weiteren Veröffentlichungen [187, 188] sowie den jeweiligen Zulassungsstudien [185] und Fachinformationen [74, 100, 184] entnommen.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Rockstroh JK. 1. Einleitung. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [2] O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. The New England journal of medicine. 1996 Feb 15;334(7):426-31.
- [3] Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. Nature. 1989 Mar 16;338(6212):251-3.
- [4] Pantaleo G, Fauci AS. Tracking HIV during disease progression. Current opinion in immunology. 1994 Aug;6(4):600-4.
- [5] Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature. 1995 Jan 12;373(6510):123-6.
- [6] Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science. 1996 Mar 15;271(5255):1582-6.

- [7] Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*. 1995 Jan 12;373(6510):117-22.
- [8] Gruters RA, Terpstra FG, De Jong R, Van Noesel CJ, Van Lier RA, Miedema F. Selective loss of T cell functions in different stages of HIV infection. Early loss of anti-CD3-induced T cell proliferation followed by decreased anti-CD3-induced cytotoxic T lymphocyte generation in AIDS-related complex and AIDS. *European journal of immunology*. 1990 May;20(5):1039-44.
- [9] Hazenberg MD, Hamann D, Schuitemaker H, Miedema F. T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. *Nature immunology*. 2000 Oct;1(4):285-9.
- [10] Lawn SD. AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. *J Infect*. 2004 Jan;48(1):1-12.
- [11] Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo JM, Lubega R, Whitworth JA. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? *AIDS*. 2002 Mar 8;16(4):597-603.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years – United States, 2008 (Appendix A: AIDS-Defining Conditions). *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recommendations and Reports*. 2008;Vol. 57.
- [13] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin*. 6. Juli 2015 / Nr. 27. 2015.
- [14] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin*. 3. November 2014 / Nr. 44. 2014.
- [15] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion*. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 1.0 vom 13. Mai 2014.
- [16] Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet*. 2000 Apr 1;355(9210):1131-7.
- [17] Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ, Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2002 Sep 1;31(1):11-9.
- [18] Donnelly CA, Bartley LM, Ghani AC, Le Fevre AM, Kwong GP, Cowling BJ, et al. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. *HIV medicine*. 2005 May;6(3):170-8.
- [19] Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis*. 1999 Sep;180(3):666-72.
- [20] Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *The New England journal of medicine*. 2001 Mar 8;344(10):720-5.
- [21] Haberl A. 17. HIV und Frauen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. *HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag*; 2014.
- [22] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*. Department of Health and Human Services. 2015.

- [23] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Version 03\_2013 vom 17. März 2013.
- [24] Niehues T. 21. Antiretrovirale Therapie bei Kindern. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [25] Wolf E, Braun P. 8. Resistenzen und Tropismus. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [26] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 8.0. 2015.
- [27] Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2014 Jul 23-30;312(4):410-25.
- [28] Cohen MS, McCauley M, Sugarman J. Establishing HIV treatment as prevention in the HIV Prevention Trials Network 052 randomized trial: an ethical odyssey. Clinical trials. 2012 Jun;9(3):340-7.
- [29] Babiker AG, Emery S, Fatkenheuer G, Gordin FM, Grund B, Lundgren JD, et al. Considerations in the rationale, design and methods of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study. Clinical trials. 2013;10(1 Suppl):S5-S36.
- [30] Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. The New England journal of medicine. 2015 Aug 27;373(9):795-807.
- [31] National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Starting Antiretroviral Treatment Early Improves Outcomes for HIV-Infected Individuals. Wednesday, May 27. 2015. URL: <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2015/Pages/START.aspx> (aufgerufen am: 09.11.2015).
- [32] Boyle A, Sonecha S, Mandalia S, Nelson M. An investigation into frequency and reasons why patients switch antiretroviral therapy and which antiretrovirals are commonly implicated in toxicity. Oral #0312. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2012.
- [33] Tacias M, Viciano P, Deig E, Arranz J, Pasquau J, Vera F, et al. Reasons for antiretroviral treatment changes in Spanish HIV 1 patients in 2011: SWITCH AUDIT study Poster P292. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2012.
- [34] Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. Lancet. 2010 Jul 3;376(9734):49-62.
- [35] Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, O'Malley PM, Holmberg SD. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. AIDS. 1994 Aug;8(8):1123-8.
- [36] Churchill D, Waters L, Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, et al. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy. 2015.
- [37] Bartmeyer B, Kuecherer C, Houareau C, Werning J, Keeren K, Somogyi S, et al. Prevalence of transmitted drug resistance and impact of transmitted resistance on treatment success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. PLoS One. 2010;5(10):e12718.
- [38] Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer G, Knechten H, et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. Intervirology. 2012;55(2):154-9.
- [39] Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kuecherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S, et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well

- defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. PLoS One. 2014;9(5):e95956.
- [40] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [41] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [42] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [43] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: Juni 2015.
- [44] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Tipranavir). Stand der Information: August 2014.
- [45] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: April 2014.
- [46] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [47] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [48] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [49] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 150 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [50] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [51] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 75 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [52] Roche Registration Limited. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: Mai 2014.
- [53] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2015.
- [54] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Juli 2014.
- [55] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Juli 2014.
- [56] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 100 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Juli 2014.
- [57] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: Juli 2014.
- [58] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: April 2013.
- [59] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: April 2015.
- [60] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: April 2015.
- [61] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 30 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Efavirenz). Stand der Information: November 2014.

- [62] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: September 2014.
- [63] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Tabletten (Rilpivirin). Stand der Information: März 2014.
- [64] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Mai 2014.
- [65] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 25 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Mai 2014.
- [66] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 100 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Mai 2014.
- [67] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [68] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [69] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2014.
- [70] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 25 mg/100 mg Kautabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2014.
- [71] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: April 2015.
- [72] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 150 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: April 2015.
- [73] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Juli 2015.
- [74] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Juli 2015.
- [75] Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: März 2014.
- [76] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Videx 125 mg/200 mg/250 mg/400 mg magensaftresistente Hartkapseln (Didanosin). Stand der Information: Juni 2014.
- [77] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2015.
- [78] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Juni 2015.
- [79] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: Juni 2015.
- [80] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: April 2015.
- [81] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: April 2015.
- [82] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 150 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: April 2015.
- [83] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Juli 2015.

- [84] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [85] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zerit 20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln (Stavudin). Stand der Information: März 2014.
- [86] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2015.
- [87] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 204 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2015.
- [88] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 163 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2015.
- [89] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 123 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2015.
- [90] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2015.
- [91] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Dezember 2014.
- [92] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: September 2012.
- [93] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: April 2015.
- [94] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen (Zidovudin). Stand der Information: April 2015.
- [95] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: April 2015.
- [96] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Mai 2015.
- [97] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Juli 2015.
- [98] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Tybost 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Mai 2015.
- [99] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Juni 2015.
- [100] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Mai 2015.
- [101] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Juni 2015.
- [102] Abgrall S, Ingle SM, May MT, Costagliola D, Mercie P, Cavassini M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. AIDS. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [103] Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T, et al. Discontinuation of initial antiretroviral therapy in clinical practice: moving towards individualized therapy. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. 2015; Publish Ahead of Print.

- [104] Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001 Jun 15;15(9):1181-3.
- [105] Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J STD AIDS*. 2004 Dec;15(12):803-10.
- [106] Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2002 Apr 15;34(8):1115-21.
- [107] Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 4;133(1):21-30.
- [108] Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):1981-9.
- [109] Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, de la Blanchardiere A, Dargere S, Yazdanpanah Y, et al. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 15;50(8):1192-7.
- [110] Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
- [111] Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*. 2011 Jan 28;25(3):279-90.
- [112] Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS patient care and STDs*. 2003 Apr;17(4):169-77.
- [113] Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 16;146(2):87-95.
- [114] Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren JD, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS*. 2012 Jan 28;26(3):335-43.
- [115] Airolidi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:115-25.
- [116] Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS*. 2010 Nov 27;24(18):2835-40.
- [117] Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS*. 2001 Jul 27;15(11):1369-77.
- [118] Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S, et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after

- switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS patient care and STDs*. 2010 Feb;24(2):87-96.
- [119] Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 15;48(4):484-8.
- [120] Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One*. 2012;7(2):e31591.
- [121] Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2004 Jul 1;36(3):808-16.
- [122] Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS care*. 2013;25(4):400-14.
- [123] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2004.
- [124] Australasian Society for HIV Medicine. Antiretroviral Guidelines (US DHHS Guidelines with Australian Commentary). 2015. URL: <http://arv.ashm.org.au/> (aufgerufen am: 19.11.2015).
- [125] HIV AIDS Italian Expert Panel. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (18 Dicembre 2014). 2014.
- [126] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2014 du rapport 2013. 2014.
- [127] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren. Richtlijn HIV. 2.2. Keuze van antiretrovirale therapie bij naïeve volwassen patiënten. 2015.
- [128] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren. 2.4. Richtlijn anti-retrovirale therapie bij voorbehandelde patiënten. 2015.
- [129] New York State Department of Health AIDS Institute. Antiretroviral therapy. 2015.
- [130] Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). 2015.
- [131] Maggiolo F, Fregosi S, Bortolussi P, Marcotullio S, Murri R. Single Tablet Regimen (STR) enhance patients' acceptability of HAART. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. P018. Glasgow. 2012.
- [132] Benzie AA, Bansil LK, Sabin CA, Portsmouth S, Hill T, Johnson M, et al. Increased duration of viral suppression is associated with lower viral rebound rates in patients with previous treatment failures. *AIDS*. 2007 Jul 11;21(11):1423-30.
- [133] Rosenblum M, Deeks SG, van der Laan M, Bangsberg DR. The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2009;4(9):e7196.
- [134] Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trearichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med*. 2010 Feb;11(2):104-13.

- [135] Hart E, Curtis H, Wilkins E, Johnson M. National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naive patients. *HIV Med.* 2007 Apr;8(3):186-91.
- [136] Yang WL, Kouyos R, Scherrer AU, Boni J, Shah C, Yerly S, et al. Assessing the paradox between transmitted and acquired HIV-1 drug resistance in the Swiss HIV Cohort Study from 1998 to 2012. *J Infect Dis.* 2015 Jan 9.
- [137] Schmidt D, Kollan C, Fatkenheuer G, Schuler E, Stellbrink HJ, Noah C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS One.* 2014;9(8):e104474.
- [138] Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2012;12:234.
- [139] Saccomanno MF, Ammassari A. Bone disease in HIV infection. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases.* 2011 Jan;8(1):33-6.
- [140] Scarpino M, Pinzone MR, Di Rosa M, Madeddu G, Foca E, Martellotta F, et al. Kidney disease in HIV-infected patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Oct;17(19):2660-7.
- [141] Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet.* 2014 Jul 19;384(9939):241-8.
- [142] Capeau J. Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses. *Clin Infect Dis.* 2011 Dec;53(11):1127-9.
- [143] Kendall CE, Wong J, Taljaard M, Glazier RH, Hogg W, Younger J, et al. A cross-sectional, population-based study measuring comorbidity among people living with HIV in Ontario. *BMC Public Health.* 2014;14:161.
- [144] Kidney Disease Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international, Suppl.* 2013;3(1):1-150.
- [145] New York State Department of Health AIDS Institute. *Kidney Disease in HIV-infected Patients.* 2012.
- [146] Rieke A. 24. HIV und Niere. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. *HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag;* 2014.
- [147] Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Advances in chronic kidney disease.* 2010 Jan;17(1):26-35.
- [148] Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis.* 2013 May 1;207(9):1359-69.
- [149] Guaraldi G, Prakash M, Moecklinghoff C, Stellbrink HJ. Morbidity in older HIV-infected patients: impact of long-term antiretroviral use. *AIDS Rev.* 2014 Apr-Jun;16(2):75-89.
- [150] Zanni MV, Schouten J, Grinspoon SK, Reiss P. Risk of coronary heart disease in patients with HIV infection. *Nature reviews Cardiology.* 2014 Dec;11(12):728-41.
- [151] Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGE<sub>h</sub>IV cohort study. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 15;59(12):1787-97.

- [152] Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med.* 2010 Jul 26;170(14):1228-38.
- [153] Esser S, Gelbrich G, Brockmeyer N, Goehler A, Schadendorf D, Erbel R, et al. Prevalence of cardiovascular diseases in HIV-infected outpatients: results from a prospective, multicenter cohort study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society.* 2013 Mar;102(3):203-13.
- [154] Sabin CA, Reiss P, Ryom L, de Wit S, Kirk O, Weber R, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir and myocardial infarction risk? Poster No. 747LB. CROI 2014.
- [155] Palella Jr FJ, Althoff KN, Moore RD, Zhang J, Kitahata M, Gange S, et al. Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction in the NA-ACCORD. CROI 2015.
- [156] Venhoff N, Walker UA. 31. HIV, Rheumatische Erkrankungen und ossäre Komplikationen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [157] McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis.* 2010 Oct 15;51(8):937-46.
- [158] Langebeek N, Gisolf EH, Reiss P, Vervoort SC, Hafsteinsdottir TB, Richter C, et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. *BMC medicine.* 2014;12:142.
- [159] Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014 May;58(9):1297-307.
- [160] Antinori A, Angeletti C, Ammassari A, Sangiorgi D, Giannetti A, Buda S, et al. Adherence in HIV-positive patients treated with single tablet regimens and multiple-pill regimens: findings from the COMPACT study. 2012.
- [161] Cohen C, Davis DL, Meyers JL. Association of partial adherence to antiretroviral therapy with hospitalizations and healthcare costs in an HIV population. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. P001. Glasgow. 2012.
- [162] Skwara P, Bociąga-Jasik M, Kalinowska-Nowak A, Sobczyk-Krupiarz I, Garlicki A. Adherence to single-tablet versus multiple-tablet regimens in the treatment of HIV infection – A questionnaire-based survey on patients satisfaction. *HIV & AIDS Review.* 2014;13(3):95-9.
- [163] Astuti N, Maggiolo F. Single-Tablet Regimens in HIV Therapy. *Infectious diseases and therapy.* 2014 Jun;3(1):1-17.
- [164] Buhk T, Spinner C. 7. Management von Nebenwirkungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [165] Röling J, Schmid H, Fischereeder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis.* 2006 May 15;42(10):1488-95.
- [166] Lee WA, He GX, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 May;49(5):1898-906.

- [167] Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Aug 1;63(4):449-55.
- [168] Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet.* 2015 Jun 27;385(9987):2606-15.
- [169] Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 Sep 1;67(1):52-8.
- [170] Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014 Nov 1;59(9):e96-138.
- [171] Pozniak A, Arribas J, Gupta SK, Post FA, Avihingsanon A, Crofoot G, et al. Safety of Tenofovir Alafenamide in Renal Impairment. Poster 795. Presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 23–26, Seattle, Washington. 2015.
- [172] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Härtefallprogramme/Compassionate Use. 2015. URL: <http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/klinPr/compUse/Tabelle/node.html> (aufgerufen am: 09.11.2015).
- [173] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* 30. Juni 2014 / Nr. 26. 2014.
- [174] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* 30. November 2009 / Nr. 48. 2009.
- [175] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* 22. November 2010 / Nr. 46. 2010.
- [176] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* 21. November 2011 / Nr. 46. 2011.
- [177] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* 26. November 2012 / Nr. 47. 2012.
- [178] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* 11. November 2013 / Nr. 45. 2013.
- [179] Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D, et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009). Eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress. PW50. Hannover. 2011.
- [180] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
- [181] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.
- [182] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil. 5. Dezember 2013.

- [183] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
- [184] Gilead Sciences International Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vitekta (Elvitegravir). Stand der Information: April 2015.
- [185] Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients: Final 5-Year Results From STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 May 1;63(1):77-85.
- [186] Margot N, Liu Y, Babusis D, Miller MD, Callebaut C. Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide (TAF) against Major NRTI-Resistant Viruses: Improvement over TDF/TFV is Driven by Higher TFV-DP Loading in Target cells. *International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies*. June 4-8. Toronto, Canada. Abstract #23. 2013.
- [187] Charpentier C, Lambert-Niclot S, Visseaux B, Morand-Joubert L, Storto A, Larrouy L, et al. Evolution of the K65R, K103N and M184V/I reverse transcriptase mutations in HIV-1-infected patients experiencing virological failure between 2005 and 2010. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013 Oct;68(10):2197-8.
- [188] Miller MD, Haddad M, Su C, Gibbs C, McColl DJ, Guyer B. Trends in HIV-1 reverse transcriptase resistance-associated mutations and antiretroviral prescription data from 2003-2010. *Antivir Ther*. 2012;17(6):993-9.
- [189] Ryom L., Mocroft A., Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W, et al. Predictors of Advanced Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in HIV-Positive Persons in D:A:D. Poster No. 810. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013). 2013.
- [190] Holman R, Gras L, de Wolf F. The prevalence of moderately and severely reduced estimated glomerular filtration rate and kidney failure in HIV positive patients living in the Netherlands. Abstract number 44. Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Epidemiology, Prevention and Treatment (NCHIV). 2011.
- [191] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF12 Bund. Stand: Juni 2015.
- [192] Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. 2015. URL: <https://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2015&o=2015v1> (aufgerufen am: 19.11.2015).
- [193] Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2014/2015. Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg: Medizin Fokus Verlag; 2014.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Der Festlegung der jeweiligen zVT durch den G-BA wird grundsätzlich gefolgt und entsprechend werden in Abschnitt 3.3 und in Modul 4 nur Angaben und Daten zu diesen zVT dargestellt. Da die vom G-BA festgelegten zVT für die nicht-vorbehandelten Patienten aber nicht alle möglichen und im klinischen Versorgungsalltag relevanten Therapien abbilden, werden im Abschnitt 3.1.2 noch weitere relevante zVT für diese Population beschrieben.

Tabelle 3-29: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene</i>				
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil  oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten)  oder Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>				
Eine individuelle antiretrovirale Therapie	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Patientenindividuell unterschiedlich	Kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p><sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet.</p> <p>HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-29 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für EVG/COBI/FTC/TAF ist die antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Zielpopulation mit der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch.

Die Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit einer antiretroviralen Therapie findet kontinuierlich und lebenslang statt [1].

Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [2-6].

Die Kombination EFV, FTC und TDF ist zum einen als Fixkombination Atripla<sup>®</sup> (EFV/FTC/TDF 600 mg/200 mg/245 mg) und zum anderen als eine Kombination von Sustiva<sup>®</sup> respektive generischem EFV (600 mg) und Truvada<sup>®</sup> (FTC/TDF 200 mg/245 mg) erhältlich. Die Einstellung auf Truvada<sup>®</sup> + Sustiva<sup>®</sup> erfolgt in der Regel lediglich vor dem Hintergrund der Zulassung von Atripla<sup>®</sup> (keine Zulassung für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) und damit von vornherein mit der Zielsetzung, den Patienten auf das STR umzustellen. Nach der Einstellung auf die Kombination aus Truvada<sup>®</sup> + Sustiva<sup>®</sup> wird somit im Normalfall nach etwa drei Monaten auf Atripla<sup>®</sup> umgestellt, was bedeutet, dass die eigentlich versorgungsrelevante Formulierung das STR und damit Atripla<sup>®</sup> darstellt. Aufgrund der Versorgungsrelevanz des STR werden im Folgenden beide Kombinationen aufgeführt.

Da die zVT für EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten aus einer individuellen antiretroviralen Therapie besteht, kann keine einzelne Therapie beschrieben werden. Bei fehlender Spezifizierbarkeit einer einzelnen bestimmten Vergleichstherapie muss somit eine repräsentative Auswahl herangezogen werden und entsprechend wurden in Tabelle 3-30 für die individuelle antiretrovirale Therapie repräsentative Regime zusammengestellt, um Anhaltspunkte für einen Vergleich zu generieren [7]. Dies erfolgt unter der Maßgabe der Abdeckung eines möglichst repräsentativen Spektrums der für die individuelle antiretrovirale Therapie relevanten Regime und basieren auf folgenden Annahmen:

- Tabelle 3-10 zeigt die prozentuale Verteilung der Substanzklassen-Kombinationen, die bei der Umstellung eingesetzt werden (unabhängig von der Anzahl der Vorbehandlungen). In Tabelle 3-19 sind die für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten zugelassenen und auf dem deutschen Markt verfügbaren Arzneimittel aufgeführt. Der G-BA berücksichtigt in den bisherigen Beschlüssen zu HIV-Produkten im Hinblick auf die zVT für vorbehandelte Patienten jeweils ausschließlich klassische Dreifachkombinationen aus zwei NRTI in Kombination mit einem dritten Partner; dieses Vorgehen lässt knapp 30% der vorbehandelten Patienten, die mit einer anderen Substanzklassen-Kombination behandelt werden (müssen), außer Acht. Vor diesem Hintergrund werden in Tabelle 3-30 entsprechend der Festlegung des G-BA ausschließlich exemplarische Dreifachkombinationen dargestellt, auch wenn in der klinischen Praxis bei nahezu 30% der Patienten andere Substanzklassen-Kombinationen Einsatz finden. Dargestellt wird die Kombination eines NRTI-Backbones (FTC/TDF) in Kombination mit den jeweils am häufigsten verordneten dritten Partnern aus der Substanzklasse der NNRTI, der PI, der INI und der CCR5-Antagonisten.
- Aufgrund der Tatsache, dass FTC + TDF bei >50% aller erwachsenen Patienten bei der Umstellung Verwendung findet und damit klar den Therapiestandard darstellt, wird FTC + TDF als repräsentativ angesehen und somit auch als Backbone für die hier aufgeführten NRTI-haltigen Optionen der zVT angenommen. Diesen deutlich bevorzugten Einsatz von FTC + TDF bestätigt der Arzneiverordnungsreport 2014 hinsichtlich des Gesamteinsatzes von FTC + TDF: Während im Jahr 2013 insgesamt 9,8 Millionen Tagesdosen FTC + TDF (Summe der Tagesdosen der verschiedenen Formulierungen [FTC/TDF (Truvada<sup>®</sup>): 7,4 Millionen; EFV/FTC/TDF (Atripla<sup>®</sup>): 2,4 Millionen;]) verordnet wurden, finden sich für ABC + 3TC lediglich 1,9 Millionen Tagesdosen und für 3TC + AZT nur mehr 0,7 Millionen Tagesdosen – der FTC + TDF-Anteil an den Tagesdosen liegt somit bei 73,5%, und damit bei den beschriebenen nahezu 79%. Für den FTC + TDF-Anteil ist zudem zu berücksichtigen, dass zu diesem auch die beiden FTC + TDF-haltigen STR FTC/RPV/TDF (Eviplera<sup>®</sup>) und EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild<sup>®</sup>), zu denen sich im Arzneimittelreport keine Angaben finden, hinzu zu rechnen sind. Der tatsächliche FTC + TDF-Anteil liegt somit deutlich über den genannten 79% [8].

- Bei Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren wird entsprechend der Zulassung und der Festlegung des G-BA nur ABC + 3TC und nicht FTC + TDF als Backbone für die hier aufgeführten NRTI-haltigen Optionen der zVT angenommen.

Tabelle 3-30: Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten – beispielhafte Auswahl<sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>				
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Zweimal täglich je eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
		oder <sup>c</sup> Zweimal täglich eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Zweimal täglich eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Zweimal täglich eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten) oder <sup>d</sup>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
		Zweimal täglich zwei Filmtabletten oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
<i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)<sup>e</sup></i>				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Zweimal täglich je eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Zweimal täglich eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p><sup>a</sup> Beispielhafte Auswahl auf Basis der Festlegung des G-BA: Dargestellt wird die Kombination eines NRTI-Backbones (FTC/TDF) in Kombination mit den jeweils am häufigsten verordneten dritten Partnern aus der Substanzklasse der NNRTI, der PI, der INI und der CCR5-Antagonisten.</p> <p><sup>b</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet.</p> <p><sup>c</sup> Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise EFV, NVP, TPV/r oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) [9].</p> <p><sup>d</sup> Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [10, 11].</p> <p><sup>e</sup> MVC ist nur für Erwachsene zugelassen und wird entsprechend hier nicht aufgeführt [10, 11].</p> <p>/r=Geboostert mit Ritonavir, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, CYP3A=Cytochrome P450 Isoenzym 3A, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, INI=Integrase-Inhibitor, MVC=Maraviroc, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, TDF=Tenofoviridisoproxil, TPV=Tipranavir</p>				

Die Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit einer antiretroviralen Therapie findet kontinuierlich und lebenslang statt [1].

Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [2-5, 9-23].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-31 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-29). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-31: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene</i>			
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>			
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>			
Eine individuelle antiretrovirale Therapie.	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p><sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet.</p> <p>HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1</p>			

Die Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit einer antiretroviralen Therapie findet kontinuierlich und lebenslang statt [1].

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-32: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	365	150 mg + 150 mg + 200 mg + 10 mg + (510 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Elvitegravir: DDD 0,15 g x 365 Tage = 54,75 g pro Jahr Cobicistat: DDD 0,15 g x 365 Tage = 54,75 g pro Jahr Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviralfenamid: DDD 0,01 g x 365 Tage = 3,65 g pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene</i>				
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	365	600 mg + 200 mg + 245 mg (1.045 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
oder  Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil			oder  600 mg + 200 mg + 245 mg (1.045 mg)	365 Tabletten/Jahr mit Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73,0 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)<sup>a</sup></b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	365	600 mg + 600 mg + 300 mg (1.500 mg)	365 Tabletten/Jahr mit Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	365	600 mg + 600 mg + 300 mg (1.500 mg)	365 Tabletten/Jahr mit Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	365	150 mg + 150 mg + 200 mg + 10 mg + (510 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Elvitegravir: DDD 0,150 g x 365 Tage = 54,75 g pro Jahr Cobicistat: DDD 0,150 g x 365 Tage = 54,75 g pro Jahr Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviralfenamid: DDD 0,01 g x 365 Tage = 3,65 g pro Jahr

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl <sup>b</sup>				
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>				
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	600 mg + 200 mg + 245 mg (1.045 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73,0 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	1.200 mg + 200 mg + 200 mg + 245 mg (1.845 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 200 mg + 245 mg (495 mg)  oder <sup>c</sup>	365 Tabletten/Jahr mit: Dolutegravir: DDD 0,05 g x 365 Tage = 18,25 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			100 mg + 200 mg + 245 mg (545 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Dolutegravir: DDD 0,05 g x 2 x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	800 mg + 200 mg + 245 mg (1.245 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 0,4 g x 2 x 365 Tage = 292 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	600 mg + 200 mg + 245 mg (1.045 mg)  oder <sup>d</sup> 1.200 mg + 200 mg + 245 mg (1.645 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Maraviroc: DDD 0,3 g x 2 x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr  1.460 Tabletten/Jahr mit: Maraviroc: DDD 0,3 g x 4 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	365	600 mg + 600 mg + 300 mg (1.500 mg)	365 Tabletten/Jahr mit Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	365	1.200 mg + 200 mg + 600 mg + 300 mg (2.300 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	365	800 mg + 600 mg + 300 mg (1.700 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 0,4 g x 2 x 365 Tage = 292 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
<p><sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet.</p> <p><sup>b</sup> Beispielhafte Auswahl auf Basis der Festlegung des G-BA: Dargestellt wird die Kombination eines NRTI-Backbones (FTC/TDF) in Kombination mit den jeweils am häufigsten verordneten dritten Partnern aus der Substanzklasse der NNRTI, der PI, der INI und der CCR5-Antagonisten.</p> <p><sup>c</sup> Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise EFV, NVP, TPV/r oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) [9]</p> <p><sup>d</sup> Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [10, 11]</p> <p>/r=Geboostert mit Ritonavir, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, CYP3A=Cytochrome P450 Isoenzym 3A, DDD=Defined Daily Dose, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, INI=Integrase-Inhibitor, MVC=Maraviroc, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, TDF=Tenofoviridisoproxil, TPV=Tipranavir</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zur Dosierung von EVG/COBI/FTC/TAF wurde der Fachinformation entnommen [6]. Die Angaben zu den Defined Daily Doses (DDD) wurden der amtlichen Auflistung der DDD des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) entnommen [24].

Die offiziellen DDD-Angaben entsprechen der Dosierung der einzelnen Wirkstoffe, wie sie in der Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel angegeben sind [2-6, 9-16].

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-33 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-33: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>b</sup>
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	1-Monatspackung: Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten 30 Stück): 1.174,09 €	1.107,92 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)<sup>a</sup></b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro<sup>b</sup></b>
	3-Monatspackung: Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid (GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.440,06 €	3.245,10 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene</i>		
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung: Efavirenz (Efavirenz Hexal 600 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 679,89 €	646,38 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	2.263,18 €
	oder 3-Monatspackung: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (ATRIPLA 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.755,01 €	3.488,52 €
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	3-Monatspackung: Efavirenz (Efavirenz Hexal 600 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 679,89 €	646,38 €
	3-Monatspackung: Abacavir/ Lamivudin (KIVEXA 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.302,10 €	2.075,72 €
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>		
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	3-Monatspackung: Efavirenz (Efavirenz Hexal 600 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 679,89 €	646,38 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)<sup>a</sup></b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro<sup>b</sup></b>
	3-Monatspackung: Abacavir/ Lamivudin (KIVEXA 600 mg/300 mg Filmtabletten 30 Stück): 2.302,10 €	2.075,72 €
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	1-Monatspackung: Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten 30 Stück): 1.174,09 €	1.107,92 €
	3-Monatspackung: Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.440,06 €	3.245,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl <sup>c</sup>		
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>		
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (ATRIPLA 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.755,01 €	3.488,52 €
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	1-Monatspackung: Darunavir (PREZISTA 600 mg Filmtabletten 60 Stück): 930,88 €	878,18 €
	1,5-Monatspackung (bei zweimal täglicher Gabe von einer Filmtablette): Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,94 €	159,37 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	2.263,18 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)<sup>a</sup></b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro<sup>b</sup></b>
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung (beziehungsweise 1,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe von 2 Filmtabletten <sup>d</sup> ): Dolutegravir (TIVICAY 50 mg Filmtabletten 90 Stück): 2.134,88 €	2.133,11 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	2.263,18 €
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung: Raltegravir (ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 3x60 Stück): 2.594,52 €	2.447,85 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	2.263,18 €
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	1-Monatspackung (beziehungsweise 0,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe von 2 Filmtabletten <sup>e</sup> ): Maraviroc (CELSENTRI 300 mg Filmtabletten 60 Stück): 1.073,00 €	1.012,43 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	2.263,18 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)<sup>a</sup></b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro<sup>b</sup></b>
<i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>		
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	3-Monatspackung: Efavirenz (Efavirenz Hexal 600 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 679,89 €	646,38 €
	3-Monatspackung: Abacavir/ Lamivudin (KIVEXA 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.302,10 €	2.075,72 €
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	1-Monatspackung: Darunavir (PREZISTA 600 mg Filmtabletten 60 Stück): 930,88 €	878,18 €
	1,5-Monatspackung (bei zweimal täglicher Gabe von einer Filmtablette): Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,94 €	159,37 €
	3-Monatspackung: Abacavir/ Lamivudin (KIVEXA 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.302,10 €	2.075,72 €
Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin	3-Monatspackung: Raltegravir (ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 3x60 Stück): 2.594,52 €	2.447,85 €
	3-Monatspackung: Abacavir/ Lamivudin (KIVEXA 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.302,10 €	2.075,72 €
<sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet.		
<sup>b</sup> Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.		
<sup>c</sup> Beispielhafte Auswahl auf Basis der Festlegung des G-BA: Dargestellt wird die Kombination eines NRTI-Backbones (FTC/TDF) in Kombination mit den jeweils am häufigsten verordneten dritten Partnern aus der Substanzklasse der NNRTI, der PI, der INI und der CCR5-Antagonisten		
<sup>d</sup> Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise EFV, NVP, TPV/r oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) [9]		
<sup>e</sup> Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [10, 11]		
/r=Geboostert mit Ritonavir, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, CYP3A=Cytochrome P450 Isoenzym 3A, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, INI=Integrase-Inhibitor, MVC=Maraviroc, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, TDF=Tenofoviridisoproxil, TPV=Tipranavir		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-33 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-33 beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15. Oktober 2015 [25]. Die jeweiligen Abschläge wurden ebenfalls den Einträgen in der Lauer-Taxe entnommen. Bei den Rabatten kann zusätzlich zu den gesetzlichen Rabatten (Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch [SGB] V [26]; Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V [27]) auch ein Preismoratorium nach § 130a, Abs. 3a SGB V enthalten sein [26].

### **3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-34 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-34: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene</i>				
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Keine		
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32529)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32529)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl <sup>b</sup>				
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>				
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine		
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine		
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine		
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine		
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
<i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32529)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32529)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32529)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0

<sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet.

<sup>b</sup> Beispielhafte Auswahl auf Basis der Festlegung des G-BA: Dargestellt wird die Kombination eines NRTI-Backbones (FTC/TDF) in Kombination mit den jeweils am häufigsten verordneten dritten Partnern aus der Substanzklasse der NNRTI, der PI, der INI und der CCR5-Antagonisten.

CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HLA=Humanes Leukozytenantigen, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor, TDF=Tenofoviridisoproxil

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-34 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Gemäß Dossier-Vorlage sollen in den Kosten für zusätzliche Leistungen nur die Leistungen aufgeführt werden, die zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT regelhaft unterschiedlich sind.

In Deutschland sind bei 10-12% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten [1, 28-30]. Aufgrund dieser potentiell vorliegenden Primärresistenzen sollte unabhängig vom gewählten Therapieregime regelhaft und immer vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie ein Resistenztest durchgeführt werden – und zwar unabhängig von Vorgaben in Fachinformationen. Dieses Vorgehen ist Leitlinien-empfohlen und entspricht der gängigen klinischen Praxis [1].

MVC darf nur angewendet werden, wenn über eine ausreichend validierte und empfindliche Testmethode nachgewiesen wurde, dass ausschließlich CCR5-tropes HIV-1 vorliegt [10, 11].

ABC sollte bei Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B\*5701-Allel tragen, nicht angewendet werden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den

Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist [31, 32].

Darüber hinaus bestehen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT keine weiteren regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [2-6, 10-16]. Somit sind weitere hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-35 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-34 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-35: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	260,00 €
Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32529)	76,70 €
<small>CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HLA=Humanes Leukozytenantigen</small>	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-35 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Bei der Anwendung von MVC ist vor Behandlungsbeginn eine genotypische Untersuchung des HI-Virus notwendig. Die Kosten der Untersuchung wurden dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen [33].

Bei der Anwendung von ABC ist vor Behandlungsbeginn eine Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B\*5701-Allels notwendig. Die Kosten der Untersuchung wurden dem aktuellen EBM entnommen [34].

Des Weiteren bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [2-6, 10-16]. Somit sind hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-36 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-34 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-35 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-25 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-28 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-36: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene</i>				
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Keine		
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32529)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 329.426,50 € 944.713,90 € <sup>c</sup> Folgejahre: 0,00 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32529)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	- <sup>d</sup>
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl <sup>b</sup>				
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>				
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Keine		
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Keine		
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Keine		
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Keine		
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	Erstes Jahr: 260,00 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 3.003.520,00 € Folgejahre: 11.575.200,00 € Folgejahre: 0,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32529)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	- <sup>d</sup>
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32529)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	- <sup>d</sup>
Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32529)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	- <sup>d</sup>
<p><sup>a</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet.</p> <p><sup>b</sup> Beispielhafte Auswahl auf Basis der Festlegung des G-BA: Dargestellt wird die Kombination eines NRTI-Backbones (FTC/TDF) in Kombination mit den jeweils am häufigsten verordneten dritten Partnern aus der Substanzklasse der NNRTI, der PI, der INI und der CCR5-Antagonisten.</p> <p><sup>c</sup> Diese Angabe berücksichtigt [35-38]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten.</li> <li>- vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.</li> </ul> <p><sup>d</sup> Analog zur Vorgehensweise des G-BA wird die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg nicht gesondert aufgeführt und entsprechend kann keine Angabe zu den Zusatzkosten insgesamt in Euro erfolgen.</p> <p>CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HLA=Humanes Leukozytenantigen, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor, TDF=Tenofoviridisoproxil</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-37 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-25, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-28) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-37: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,c</sup>
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	<u>13.160,68 €</u>	56.525.120,60 € 162.100.095,56 € <sup>d</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene</i>			
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil  oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	2.621,43 € +9.178,45 € <u>11.799,88 €</u>  oder <u>14.147,89 €</u>	50.680.484,60 € 145.339.121,96 € <sup>d</sup>  oder 60.765.187,55 € 174.259.561,13 € <sup>d</sup>
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 2.621,43 € +8.418,20 € +76,70 € <u>11.116,33 €</u>  Folgejahre: 2.621,43 € +8.418,20 € <u>11.039,63 €</u>	Erstes Jahr: 47.744.637,35 € 136.919.836,61 € <sup>d</sup>  Folgejahre: 47.415.210,85 € 135.975.122,71 € <sup>d</sup>
<i>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>			
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 2.621,43 € +8.418,20 € +76,70 € <u>11.116,33 €</u>  Folgejahre: 2.621,43 € +8.418,20 € <u>11.039,63 €</u>	- <sup>e</sup>          - <sup>e</sup>

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,c</sup>
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	<u>13.160,68 €</u>	152.032.175,36 € 585.913.473,60 € <sup>d</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>			
Eine individuelle antiretrovirale Therapie	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Spanne: Erstes Jahr: 14.147,89 €- 34.074,25 €  Folgejahre: 14.147,89 €- 33.814,25 €	Spanne: Erstes Jahr: 163.436.425,28 €- 393.625.736,00 € 629.864.062,80 €- 1.516.985.610,00 € <sup>d</sup>  Folgejahre: 163.436.425,28 €- 390.622.216,00 € 629.864.062,80 €- 1.505.410.410,00 € <sup>d</sup>
<i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>			
Eine individuelle antiretrovirale Therapie	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Spanne: Erstes Jahr: 11.116,33 €- 20.472,09 €  Folgejahre: 11.039,63 €- 20.395,39 €	- <sup>e</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl <sup>f</sup>			
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>			
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<u>14.147,89 €</u>	163.436.425,28 € 629.864.062,80 € <sup>d</sup>
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	10.684,52 € +1.292,67 € +9.178,45 € <u>21.155,64 €</u>	244.389.953,28 € 941.849.092,80 € <sup>d</sup>
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	8.650,95 € +9.178,45 € <u>17.829,40 €</u> oder <sup>g</sup>	205.965.228,80 € 793.764.888,00 € <sup>d</sup> oder <sup>g</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,c</sup>
		17.301,89 € +9.178,45 € <u>26.480,34 €</u>	305.900.887,68 € 1.178.904.736,8 € <sup>d</sup>
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	9.927,39 € +9.178,45 € <u>19.105,84 €</u>	220.710.663,68 € 850.591.996,80 € <sup>d</sup>
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	Erstes Jahr: 12.317,90 € +9.178,45 € +260,00 € <u>21.756,35 €</u>  Folgejahre: 12.317,90 € +9.178,45 € <u>21.496,35 €</u>  oder <sup>h</sup>  Erstes Jahr: 24.635,80 € +9.178,45 € +260,00 € <u>34.074,25 €</u>  Folgejahre: 24.635,80 € +9.178,45 € <u>33.814,25 €</u>	Erstes Jahr: 251.329.355,2 € 968.592.702,00 € <sup>d</sup>  Folgejahre: 248.325.835,20 € 957.017.502,00 € <sup>d</sup>  oder <sup>h</sup>  Erstes Jahr: 393.625.736,00 € 1.516.985.610,00 € <sup>d</sup>  Folgejahre: 390.622.216,00 € 1.505.410.410,00 € <sup>d</sup>
<i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)</i>			
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 2.621,43 € +8.418,20 € +76,70 € <u>11.116,33 €</u>  Folgejahre: 2.621,43 € +8.418,20 € <u>11.039,63 €</u>	- <sup>e</sup>
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 10.684,52 € +1.292,67 € +8.418,20 € +76,70 € <u>20.472,09 €</u>	- <sup>e</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>b</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,c</sup>
		Folgejahre: 10.684,52 € +1.292,67 € +8.418,20 € <u>20.395,39 €</u>	
Raltegravir + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 9.927,39 € +8.418,20 € +76,70 € <u>18.422,29 €</u>  Folgejahre: 9.927,39 € +8.418,20 € <u>18.345,59 €</u>	- <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-25, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-28 dargestellte Zielpopulation beziehungsweise Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

<sup>b</sup> Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet.

<sup>c</sup> Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.

<sup>d</sup> Diese Angabe berücksichtigt [35-38]:

- nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten.
- vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.

<sup>e</sup> Analog zur Vorgehensweise des G-BA wird die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg nicht gesondert aufgeführt und entsprechend kann keine Angabe zu den Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro erfolgen.

<sup>f</sup> Beispielhafte Auswahl auf Basis der Festlegung des G-BA: Dargestellt wird die Kombination eines NRTI-Backbones (FTC/TDF) in Kombination mit den jeweils am häufigsten verordneten dritten Partnern aus der Substanzklasse der NNRTI, der PI, der INI und der CCR5-Antagonisten.

<sup>g</sup> Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise EFV, NVP, TPV/r oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) [9]

<sup>h</sup> Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [10, 11]

/r=Geboostert mit Ritonavir, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, CYP3A=Cytochrome P450 Isoenzym 3A, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, INI=Integrase-Inhibitor, MVC=Maraviroc, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, TDF=Tenofovirdisoproxil, TPV=Tipranavir

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei*

*dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Folgenden werden die Kontraindikation von EVG/COBI/FTC/TAF und ihr Einfluss auf die Versorgungsanteile dargestellt [39]:

*Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin (Urion<sup>®</sup> [40] und andere)*

Alfuzosin ist ein Alpha-1-Adrenorezeptor Antagonist, der zur symptomatischen Behandlung der funktionellen Symptome der benignen Prostatahyperplasie eingesetzt wird. Alfuzosin wird überwiegend über Cytochrom P450 Isoenzym 3A4 (CYP450-3A4) metabolisiert, weshalb eine Kombination mit CYP450-3A Inhibitoren, wie Cobicistat kontraindiziert ist.

Alternativ stehen andere Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten, wie beispielsweise Tamsulosin (Omnicep<sup>®</sup> [41] und andere) mit gleicher Indikationsstellung zur Verfügung.

*Antiarrhythmika: Amiodaron (Cordarex<sup>®</sup> [42] und andere), Chinidin (Cordichin<sup>®</sup> [43])*

Amiodaron ist ein Antiarrhythmikum der Klasse III und wird als Kaliumantagonist zur Behandlung symptomatischer und behandlungsbedürftiger tachykarder supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen, wie beispielsweise atrioventrikulärer-junktionaler Tachykardien, supraventrikulärer Tachykardien bei Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder paroxysmalem Vorhofflimmern eingesetzt. Amiodaron wird umfassend hepatisch metabolisiert und eine Hemmung von CYP450-3A, wie durch Cobicistat, kann zu einem deutlichen Anstieg des Plasmaspiegels von Amiodaron führen. Dies ist insbesondere aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron relevant. Zusätzlich ist Amiodaron ebenfalls ein Inhibitor des P-Glykoproteins (P-gp) und hemmt über eine Blockade des Organischen Kationentransporters 2 (OCT2), wie Cobicistat durch eine Blockade des Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter-1 (MATE-1), die renale Ausscheidung von Kreatinin.

Alternativ stehen als Antiarrhythmika der Klasse III mit gleicher Indikationsstellung und ohne relevante hepatische Metabolisierung beispielsweise Sotalol (Sotalex<sup>®</sup> [44] und andere) zur Verfügung.

Chinidin ist ein Antiarrhythmikum der Klasse Ia und wird als Natriumkanalblocker zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit persistierendem (chronischem) Vorhofflimmern nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion sowie zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit symptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern eingesetzt. Chinidin steht in Deutschland nur noch als Fixkombination mit Verapamil zur Verfügung. Chinidin ist Substrat und Inhibitor von CYP450-3A4 und darf daher nicht mit Cobicistat kombiniert werden.

Die Verwendung von Chinidin als Antiarrhythmikum ist heute begrenzt - alternativ stehen neben anderen Behandlungsstrategien (Arrhythmika der Klasse III, Digitalisglykoside etc.) auch Prajmalin (Neo-Gilurytmal<sup>®</sup>) zur Verfügung.

*Antikonvulsiva: Carbamazepin (Tegretal<sup>®</sup> [45] und andere), Phenobarbital (Luminal<sup>®</sup> [46] und andere), Phenytoin (Phenydan<sup>®</sup> [47] und andere)*

Carbamazepin ist ein Antikonvulsivum, das zur Behandlung eines weiten Spektrums epileptischer Zustandsbilder Anwendung findet. Zusätzlich wird Carbamazepin auch zur Behandlung von Neuropathien sowie als Mood-Stabilizer in der Behandlung bipolarer Zustandsbilder eingesetzt. Carbamazepin ist ein starker Induktor des CYP450-3A4, weshalb eine gleichzeitige Verabreichung mit Cobicistat zu einem Abfall der Cobicistat-Konzentration und damit zu einer Wirkungslosigkeit des Boosters führen würde. Zudem induziert Carbamazepin über den gleichen Mechanismus den Abbau von EVG.

Alternativ steht für die Behandlung epileptischer Zustandsbilder der Metabolit Oxcarbazepin (Trileptal<sup>®</sup> [48] und andere) zur Verfügung, der nicht über entsprechende hepatische Eigenschaften verfügt. Zur Behandlung von neuralgischen Zustandsbildern stehen alternative Behandlungsansätze aus dem Bereich der Antikonvulsiva wie beispielsweise Gabapentin (Neurontin<sup>®</sup> [49] und andere) zur Verfügung. Als Mood-Stabilizer stehen diverse weitere therapeutische Ansätze, wie Lithium, Valproat oder Antipsychotika zur Verfügung.

Phenobarbital ist ein Barbitursäure-Derivat, das angewendet wird zur Behandlung der Epilepsie (Grand mal, Impulsiv-Petit mal), zum Grand mal-Schutz bei Petit-mal-Anfällen im Kindesalter sowie intravenös im Status epilepticus. Phenobarbital wird umfassend hepatisch auch unter Einbeziehung des CYP450-3A Systems metabolisiert und darf daher nicht zusammen mit Cobicistat verabreicht werden. Da aufgrund der niedrigen HIV-Inzidenz bei Kindern die Population der Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren nicht separat dargestellt wird (siehe Abschnitt 3.2.4), wird diese Kontraindikation bei der Berechnung der Versorgungsanteile nicht weiter berücksichtigt.

Alternativ steht für die Behandlung epileptischer Zustandsbilder ein weites Spektrum alternativer Antikonvulsiva zur Verfügung. Für die akute Behandlung des Status epilepticus stehen andere intravenöse Behandlungsstrategien, wie Clonazepam (Rivotril<sup>®</sup> [50] und andere) oder anästhesiologische Verfahren zur Verfügung.

Phenytoin wird zur Behandlung epileptischer (Grand mal und andere) Zustandsbilder sowie zur Prophylaxe epileptischer Ereignisse bei neurochirurgischen Eingriffen eingesetzt. Eine Hemmung des CYP450-3A Systems, wie durch Cobicistat, kann zu einem Anstieg des Phenytoin-Plasmaspiegels, respektive seiner Metaboliten führen, was aufgrund der extrem langen Halbwertszeit der Substanzen von klinischer Relevanz ist.

Zur Behandlung epileptischer Zustandsbilder stehen diverse andere antikonvulsive Behandlungsstrategien zur Verfügung. Zur Prophylaxe epileptischer Ereignisse bei neurochirurgischen Eingriffen stehen zumindest in beschränktem Umfang andere intravenöse Antikonvulsiva, wie beispielsweise Clonazepam (Rivotril<sup>®</sup> [50]) zur Verfügung. Die klinische Relevanz, respektive Häufigkeit ist aber aufgrund der geringen Zahl neurochirurgischer Eingriffe gering.

*Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin (Eremfat<sup>®</sup> [51] und andere)*

Rifampicin wird eingesetzt zur Kombinationstherapie der Tuberkulose sowie je nach Darreichungsform auch zur Kombinationsbehandlung bei Lepra und Buruli ulcus sowie zur Therapie von Infektionen mit sensiblen „atypischen“ Mykobakterien und zur Meningokokken-Meningitis-Prophylaxe. Rifampicin ein starker Induktor von CYP450-3A4 und kann daher aufgrund eines potentiellen Verlustes der Wirksamkeit von Cobicistat sowie der Induktion des Abbaus von EVG nicht mit diesem zusammen eingesetzt werden.

Alternativ und von Leitlinien bevorzugt steht Rifabutin (Mycobutin<sup>®</sup> [52]) für alle mykobakteriellen Infektionen zur Verfügung, auch wenn hier aufgrund der notwendigen Dosisreduktion und des notwendigen verstärkten Monitorings von unerwünschten Arzneimittelwirkungen keine klare Behandlungsempfehlung gegeben werden kann. Zur Prophylaxe von Meningokokken-Meningitiden stehen alternativ entsprechende Impfstoffe zur Verfügung.

*Ergotaminderivate: Ergotamin (Ergo-Kranit<sup>®</sup> [53], und andere)*

Ergotaminpräparate werden heute aufgrund ihrer hohen Toxizität nur noch selten klinisch angewandt. Ergotamin (Ergo-Kranit<sup>®</sup> [53]) wird angewandt zur Therapie der Migräne. Die vorliegenden Daten zur Metabolisierung von Mutterkornalkaloiden sind unzureichend, aufgrund des Risikos verstärkter Vasokonstriktion und der hohen Toxizität darf Ergotamin jedoch nicht zusammen mit EVG/COBI/FTC/TAF eingesetzt werden.

Alternativ stehen neben nichtsteroidalen Antirheumatika auch diverse Triptane für die Therapie behandlungsbedürftiger Migränezustände zur Verfügung und werden hier auch von den Leitlinien der Fachgesellschaften empfohlen.

*Wirkstoffe zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität: Cisaprid (ehemals: Propulsin<sup>®</sup>)*

Cisaprid ist aufgrund des Einflusses auf das Reizleitungssystem des Herzens mit dem Risiko einer klinisch signifikanten Verlängerung des QT-Intervalls und konsekutiver maligner ventrikulärer Arrhythmien nicht mehr im Handel.

*Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (Hypericum perforatum) (Neuroplant<sup>®</sup> [54] und andere)*

Johanniskraut (Hypericum perforatum) wird als Phytopharmakon im Over the Counter (OTC) und Nahrungsergänzungsumfeld zur Therapie leichter- bis mittelschwerer depressiver Zustandsbilder eingesetzt. Johanniskraut wirkt pharmakologisch als Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Johanniskraut ist ein starker Induktor von CYP450-3A4 und darf daher nicht in Kombination mit boosterungspflichtigen Wirkstoffen, wie EVG eingesetzt werden.

Johanniskraut wird in den meisten Leitlinien nicht mehr zur Therapie depressiver Zustandsbilder empfohlen. Alternativ stehen chemisch definierte Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, wie beispielsweise Sertralin (Zoloft<sup>®</sup> [55] und andere) oder kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zur Verfügung.

Aufgrund des breiten, dem Patienten oft nur zum Teil oder gar nicht bewussten Gebrauchs als Monosubstanz oder als Teil pflanzlicher (Tee-)Zubereitungen ist hier eine ausdrückliche Aufklärung der Patienten notwendig. Da über den Gebrauch dieser Zubereitungen keine verwertbaren Statistiken vorliegen ist eine Abschätzung des möglichen Einflusses auf die Verordnung von EVG/COBI/FTC/TAF im Indikationsbereich nicht möglich.

*HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin (Lovastatin-ratiopharm<sup>®</sup> [56] und andere), Simvastatin (Zocor<sup>®</sup> [57] und andere)*

3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktasehemmer (Statine) werden zur Therapie der primären Hypercholesterolemie oder der kombinierten Hyperlipidämie eingesetzt. Lovastatin und Simvastatin werden überwiegend über das CYP450-3A4 metabolisiert, weshalb eine Kombination mit Cobicistat zu einem erheblichen Anstieg des Plasmaspiegels der Statine führen könnte. Dies bedingt das Risiko dosisabhängiger potentiell lebensbedrohlicher Rhabdomyolysen.

Alternativ stehen andere Statine mit alternativem Metabolismus, wie Pravastatin (Pravasin<sup>®</sup> protect [58] und andere) oder Fluvastatin (Locol<sup>®</sup> [59] und andere), mit geringerem Empfehlungsgrad auch Pitavastatin in der gleichen Indikation zur Verfügung.

*Neuroleptika: Pimozid (Orap<sup>®</sup> [in Deutschland nicht verfügbar])*

Pimozid wird zur Erhaltungstherapie psychotischer Zustandsbilder im Rahmen schizophrener Erkrankungen eingesetzt. Aufgrund der hohen Kardiotoxizität und des erheblichen Interaktionsspektrums ist der Wirkstoff in vielen Ländern bereits nicht mehr verfügbar oder wird in Leitlinien nicht mehr empfohlen. Die Kombination von Pimozid mit CYP450-3A-Hemmstoffen wie Cobicistat führt zur erheblichen Erhöhung der Pimozid-Plasmaspiegel und damit zum Risiko der o. g. kardiotoxischen Effekte.

Alternativ stehen im gleichen Indikationsbereich zahlreiche klassische (tri- und tetrazyklische) sowie atypische Antipsychotika zur Verfügung.

*PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) (Revatio<sup>®</sup> [60])*

Sildenafil wird in hohen therapeutischen Dosen als Phosphodiesterasehemmstoff zur Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) eingesetzt. Sildenafil wird wesentlich über das CYP450-3A4 verstoffwechselt, weshalb eine Kombination mit Cobicistat aufgrund des Risikos erhöhter Plasmaspiegel von Sildenafil und eines verstärkten Abfalls des pulmonal-arteriellen Drucks kontraindiziert ist.

Die Therapie der PAH ist hochindividuell und eine Infektion mit HIV-1 ist ein möglicher Risikofaktor zur Entwicklung einer PAH. Alternativ stehen jedoch sowohl orale Phosphodiesterase-5 (PDE-5) Hemmer (Tadalafil [Adcirca<sup>®</sup> [61]]) für die orale Therapie oder auch andere Therapiestrategien, wie Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan [Tracleer<sup>®</sup> [62)], Ambrisentan [Volibris<sup>®</sup> [63]]) oder auch intravenöse und inhalative Behandlungsformen (Epoprostenol) zur Verfügung.

*Sedativa/Hypnotika: oral verabreichtes Midazolam (Dormicum® [64] und andere) Triazolam (in Deutschland nicht verfügbar)*

Midazolam wird als Benzodiazepin-Derivat in oraler Form ausschließlich zur Prämedikation bei therapeutischen oder diagnostischen Eingriffen verwendet. Midazolam wird nahezu ausschließlich über das CYP450-3A System hydroxyliert. Eine Inhibition dieses Systems durch Cobicistat kann zu einem erheblichen kurz- aber auch langfristigen Anstieg des Midazolam-Plasmaspiegels respektive seiner Metaboliten mit z. T. lebensbedrohlichen Konsequenzen (Sedierung, Ateminsuffizienz) führen. Eine Kombination ist daher kontraindiziert.

Alternativ stehen zur Prämedikation andere Benzodiazepin-Derivate oder sedierende niedrigpotente tri- und tetrazyklische Antidepressiva zur Verfügung.

Aufgrund der verfügbaren alternativen Therapieoptionen ergeben sich durch die Kontraindikationen keine Einschränkungen der Versorgungsanteile.

In den hier vorgelegten klinischen Studien GS-US-292-0102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten und der Studie GS-US-292-109 zu antiretroviral vorbehandelten Patienten haben insgesamt durchschnittlich 3,7% Patienten die Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF innerhalb der jeweiligen Beobachtungsdauer abgebrochen. Im klinischen Versorgungsalltag sind etwas niedrigere Abbruchraten von ca. 3% für EVG/COBI/FTC/TAF bei beiden Patientenpopulationen (antiretroviral nicht-vorbehandelt und vorbehandelt) zu erwarten. Zum einen werden die Patienten in einem Studiensetting enger und intensiver monitoriert, zum anderen führt die Verblindung dazu, dass der Prüfarzt eine bestimmte Nebenwirkung nicht zuordnen und entsprechende Empfehlungen aussprechen kann. Treten beispielsweise gastrointestinale Nebenwirkungen unter NNRTI auf, wird der Behandler eher eine nicht-medikationsbedingte Ursache erwarten und entsprechend anders agieren als bei gastrointestinalen Nebenwirkungen unter PI/r – dieses Vorgehen ist in einem verblindeten Studiensetting nicht möglich. Somit reduziert sich die Zielpopulation um 122 beziehungsweise 299 Patienten.

Tabelle 3-38: Reduktion der Patientenpopulation durch Therapieabbrüche

Bezeichnung der Patientenpopulation	Patientenpopulation (Anzahl)
Zielpopulation	15.847 <sup>a</sup> 56.837 <sup>b</sup>
• Initialtherapie	4.295 <sup>a</sup> 12.317 <sup>b</sup>
• Therapiewechsel	11.552 <sup>a</sup> 44.520 <sup>b</sup>
Patienten, die die Behandlung abbrechen (geschätzte Abbruchrate: 3%)	
• Initialtherapie	129 <sup>a</sup> 370 <sup>b</sup>
• Therapiewechsel	347 <sup>a</sup> 1.336 <sup>b</sup>
Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die die Therapie nicht abbrechen	
• Initialtherapie	4.166 <sup>a</sup> 11.947 <sup>b</sup>
• Therapiewechsel	11.205 <sup>a</sup> 43.184 <sup>b</sup>
Gesamt: 15.371 <sup>a</sup> Gesamt: 55.131 <sup>b</sup>	
<sup>a</sup> Diese Angabe berücksichtigt [35-38]: – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen – vorbehandelte Patienten: Alle therapierten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln. <sup>b</sup> Diese Angabe berücksichtigt [35-38]: – nicht-vorbehandelte Patienten: Alle nicht-therapierten Patienten. – vorbehandelte Patienten: Alle vorbehandelten Patienten, die die Therapie wechseln könnten.	

Aufgrund der Vorteile sowie der breiten Einsatzmöglichkeit von EVG/COBI/FTC/TAF (gute Wirksamkeit unabhängig von der Ausgangsviruslast, gutes Verträglichkeitsprofil, Wirksamkeit bei Patienten mit (Primär-)Resistenzen gegen andere dritte Partner, Formulierung als STR) wird mit einem raschen und dynamischen Einsatz in beiden relevanten Patientensegmenten gerechnet. Hinsichtlich des Einsatzes bei nicht-vorbehandelten Patienten wird erwartet, dass im ersten Jahr (2016) etwa 13,5% der nicht-vorbehandelten Patienten im Jahresmittel auf EVG/COBI/FTC/TAF eingestellt werden. In 2017 wird ein Anstieg des Marktanteils in diesem Segment auf ca. 16,6% (Jahresmittel 2017), im Folgejahr auf etwa 19,8% erwartet (Jahresmittel 2018).

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Durch Behandlungsabbrecher reduziert sich die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (siehe 3.2.4) auf 15.371 Patienten (4.166 nicht-vorbehandelte und 11.205 vorbehandelte Patienten). Für die Kalkulation der erwarteten Jahrestherapiekosten für 2016 und 2017 wird von einer leicht steigenden Anzahl an HIV/AIDS-Patienten ausgegangen, die in diesen Jahren eine antiretrovirale Therapie beginnen, und von einer relativ gleichbleibenden Anzahl an HIV-Patienten, die ihre Therapie wechseln. Unter der Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile von 13,5% für 2016 reduzieren sich die GKV-relevanten Kosten auf 27.308.411,00 € im Jahr 2016.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die aktuellen Preisangaben wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. Oktober 2015) entnommen [25]. Informationen zu den zusätzlichen GKV-Leistungen sowie zu den Dosierungen beruhen auf den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel [2-6, 10-16]. Die Angaben zu den DDD stammen aus der amtlichen Auflistung des WiDo [24].

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen*

*allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 1.0 vom 13. Mai 2014.
- [2] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juni 2015.
- [3] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Juli 2015.
- [4] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: April 2015.
- [5] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember 2014.
- [6] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: November 2015.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-006. Kombination Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren. 16. März 2015.
- [8] Kern WV. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2014. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg. 2014.
- [9] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Juli 2015.
- [10] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: April 2015.
- [11] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 150 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: April 2015.
- [12] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2014.
- [13] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [14] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [15] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [16] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [17] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 25 mg/100 mg Kautabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2014.
- [18] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [19] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 75 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.

- [20] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [21] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 150 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober 2014.
- [22] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 30 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Efavirenz). Stand der Information: November 2014.
- [23] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: April 2015.
- [24] Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. 2015.
- [25] Lauer-Taxe online. Stand der Information: 15. Oktober 2015.
- [26] Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 11 des Gesetzes vom 20. Oktober 2015 (BGBl. I S. 1722) geändert worden ist, § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer (2015).
- [27] Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 11 des Gesetzes vom 20. Oktober 2015 (BGBl. I S. 1722) geändert worden ist, § 130 Rabatt (2015).
- [28] Bartmeyer B, Kuecherer C, Houareau C, Werning J, Keeren K, Somogyi S, et al. Prevalence of transmitted drug resistance and impact of transmitted resistance on treatment success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. *PLoS One*. 2010;5(10):e12718.
- [29] Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer G, Knechten H, et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. *Intervirology*. 2012;55(2):154-9.
- [30] Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kucherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S, et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One*. 2014;9(5):e95956.
- [31] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [32] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: Juli 2015.
- [33] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 32821 Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten. 2015.
- [34] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 32529 HLA-Typisierung. 2015.
- [35] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
- [36] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.

- [37] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil. 5. Dezember 2013.
- [38] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
- [39] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P, Hrsg. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie, der klinischen Pharmakologie und Toxikologie. 10. Ausgabe: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2013.
- [40] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Urion 2,5 mg Filmtabletten (Alfuzosinhydrochlorid). Stand der Information: Juni 2012.
- [41] Astellas Pharma GmbH. Fachinformation Omnic Ocas 0,4 mg Retardtabletten (Tamsulosinhydrochlorid). Stand der Information: Dezember 2013.
- [42] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Cordarex 200 mg Tabletten (Amiodaronhydrochlorid). Stand der Information: September 2014.
- [43] Abbott Arzneimittel GmbH. Fachinformation Cordichin Filmtabletten (160 mg Chinidin plus 80 mg Verapamilhydrochlorid). Stand der Information: Dezember 2014.
- [44] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sotalex 160 mg Tabletten und Sotalex mite 80 mg Tabletten (Sotalolhydrochlorid). Stand der Information: April 2014.
- [45] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tegretal 200 mg Tabletten (Carbamazepin). Stand der Information: November 2014.
- [46] Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Luminal 100 mg/Tablette und Luminaletten 15 mg/Tablette (Phenobarbital). Stand der Information: Juni 2014.
- [47] Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Phenhydant 100 mg Tabletten (Phenytoin). Stand der Information: Februar 2014.
- [48] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Trileptal 150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten (Oxcarbazepin). Stand der Information: September 2014.
- [49] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Neurontin 600/800 mg Filmtabletten (Gabapentin). Stand der Information: April 2015.
- [50] Roche Pharma AG. Fachinformation Rivotril 0,5 mg/2 mg Tabletten und Rivotril 2,5 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (Clonazepam). Stand der Information: September 2014.
- [51] Riemser Pharma GmbH. Fachinformation Eremfat 150 mg/300 mg/450 mg/600 mg Filmtabletten (Rifampicin). Stand der Information: Dezember 2012.
- [52] Pharmacia GmbH. Fachinformation Mycobutin 150 mg Kapseln (Rifabutin). Stand der Information: September 2014.
- [53] Krewel Meuselbach GmbH. Fachinformation Ergo-Kranit Migräne 2 mg Tabletten (Ergotamintartrat). Stand der Information: September 2013.
- [54] Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG. Fachinformation Neuroplant 300 mg Filmtablette (Johanniskraut-Trockenextrakt). Stand der Information: Juli 2014.
- [55] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Zoloft 50 mg/100 mg Filmtabletten (Sertralin). Stand der Information: Oktober 2014.

- [56] Ratiopharm GmbH. Fachinformation Lovastatin-ratiopharm 20 mg/40 mg Tabletten (Lovastatin). Stand der Information: Februar 2015.
- [57] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zocor 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten und Zocor Forte 40 mg/XL 80 mg Filmtabletten (Simvastatin). Stand der Information: Juni 2015.
- [58] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Pravasin protect 10/20/40 mg Tabletten (Pravastatin-Natrium). Stand der Information: April 2015.
- [59] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Locol 20 mg/40 mg Hartkapseln und 80 mg Retardtabletten (Fluvastatin). Stand der Information: April 2015.
- [60] Pfizer Limited. Fachinformation Revatio 20 mg Filmtabletten (Sildenafil). Stand der Information: April 2015.
- [61] Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Adcirca 20 mg Filmtabletten (Tadalafil). Stand der Information: März 2013.
- [62] Actelion Registration Ltd. Fachinformation Tracleer 62,5 mg/125 mg Filmtabletten (Bosentan). Stand der Information: Januar 2015.
- [63] Glaxo Group Ltd. Fachinformation Volibris 5 mg/10 mg Filmtabletten (Ambrisentan). Stand der Information: September 2014.
- [64] Roche Pharma AG. Fachinformation Dormicum 7,5 mg Filmtabletten (Midazolam). Stand der Information: November 2014.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren die Fachinformation von EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya<sup>®</sup>) [1]. Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

#### **Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.

##### Dosierung

***Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg***  
Einnahme einer Tablette einmal täglich zum Essen.

Wenn der Patient die Einnahme von Genvoya um bis zu 18 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zum Essen nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Genvoya um mehr als 18 Stunden versäumt, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Genvoya erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen.

##### ***Ältere Patienten***

Eine Dosisanpassung von Genvoya bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

##### ***Nierenfunktionsstörung***

Eine Dosisanpassung von Genvoya bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten CrCl von  $\geq 30$  mL/min ist nicht erforderlich.

Bei Patienten mit einer geschätzten CrCl <30 mL/min sollte keine Therapie mit Genvoya eingeleitet werden, da zur Anwendung von Genvoya bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Genvoya sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

### ***Leberfunktionsstörung***

Eine Dosisanpassung von Genvoya bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Genvoya nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von Genvoya bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

### ***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht <35 kg ist bisher nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Art der Anwendung**

Genvoya sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Filmtablette darf nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden.

### **Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung mit den folgenden Arzneimitteln, da dies zu schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder zum Verlust des virologischen Ansprechens und eventuell zur Resistenzentwicklung gegen Genvoya führen kann (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation):

- Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin
- Wirkstoffe zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität: Cisaprid
- Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin, Simvastatin
- Neuroleptika: Pimozid

- PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie
- Sedativa/Hypnotika: oral angewendetes Midazolam, Triazolam

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)**

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

#### Patienten mit HIV-Infektion und Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Koinfektion mit dem HCV ist nicht erwiesen. Tenofoviralfenamid ist gegen das HBV aktiv, aber seine klinische Wirksamkeit gegen dieses Virus wird derzeit noch untersucht und ist noch nicht vollständig erwiesen.

Das Absetzen der Therapie mit Genvoya bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Genvoya absetzen, sollten für mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden.

Genvoya darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die TDF (als Fumarat), 3TC oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer HBV-Infektion eingesetzt werden.

#### Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen ist nicht erwiesen.

Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

#### Blutfette und Blutzucker

Die Blutfett- und Blutzuckerwerte können unter antiretroviraler Therapie ansteigen. Veränderungen dieser Art können zum Teil mit der Therapie selbst zusammenhängen (z. B.

erhöhte Werte für Blutfette und PI), zum Teil mit der Krankheitskontrolle und der Lebensführung. Bezüglich der Überwachung der Blutfett- und Blutzuckerwerte wird auf anerkannte HIV-Therapierichtlinien verwiesen. Störungen der Blutfett- und Blutzuckerwerte sollten je nach klinischer Notwendigkeit behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### Mitochondriale Dysfunktion

Für Nukleosid- und Nukleotid-Analoga wurde in vitro und in vivo nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/ oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse sind oft vorübergehend. Über einige spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) wurde berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Jedes Kind, das in utero gegenüber Nukleosid- bzw. Nukleotid-Analoga exponiert war, auch HIV-negative Kinder, soll klinisch und anhand von Laborparametern nachuntersucht und im Falle von relevanten Anzeichen oder Symptomen vollständig auf mögliche mitochondriale Funktionsstörungen hin untersucht werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

### Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie, auch mit FTC, behandelt wurden, ist über das Auftreten eines Immun-Reaktivierungs-Syndroms berichtet worden. Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Therapie eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der antiretroviralen Therapie beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem Zytomegalie-Virus (CMV)-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.

### Opportunistische Infektionen

Patienten, die Genvoya oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln.

Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.

#### Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/ oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Therapie berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

#### Nephrotoxizität

Das potentielle Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen Tenofovir-Spiegeln bei Einnahme von TAF kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

#### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Bestimmte Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit Genvoya angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

#### ***Andere antiretrovirale Arzneimittel***

Genvoya darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

#### ***Vorschriften zur Kontrazeption***

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten entweder ein hormonelles Kontrazeptivum mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol und mit Norgestimat als Gestagen oder eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6 der Fachinformation). Die Auswirkungen der gleichzeitigen Anwendung von Genvoya und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, sind nicht bekannt; dies sollte daher vermieden werden.

#### Sonstige Bestandteile

Genvoya enthält Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Genvoya soll nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden. Daher werden keine Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (einschließlich PI und NNRTI) gemacht (siehe Abschnitt 4.4 der

Fachinformation). Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Genvoya darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die TDF (als Fumarat), 3TC oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer HBV-Infektion eingesetzt werden.

### Elvitegravir

EVG wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert, und Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder hemmen, können sich auf die EVG-Exposition auswirken. Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, kann die Plasmakonzentration von EVG herabsetzen und die therapeutische Wirkung von Genvoya beeinträchtigen (siehe „Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert“ und Abschnitt 4.3 der Fachinformation). EVG hat das Potential, CYP2C9 und/ oder induzierbare Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT)-Enzyme zu induzieren; daher kann es die Plasmakonzentration von Substraten dieser Enzyme verringern.

### Cobicistat

Cobicistat ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ebenfalls ein CYP3A-Substrat. Cobicistat ist außerdem ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A hemmen, können die Clearance von Cobicistat herabsetzen und so zu einer erhöhten Cobicistat-Plasmakonzentration führen.

Bei Arzneimitteln, die in hohem Maße von der Metabolisierung durch CYP3A abhängen und einem ausgeprägten First-pass-Effekt unterliegen, ist die Wahrscheinlichkeit für einen starken Anstieg der Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat am höchsten (siehe „Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert“ und Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Cobicistat hemmt die folgenden Transporter: P-gp, Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Substrate von P-gp, BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

### Emtricitabin

In vitro- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben ergeben, dass das Potential für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen FTC und anderen Arzneimitteln gering ist. Die gleichzeitige Anwendung von FTC und Arzneimitteln, die mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Konzentrationen von FTC und/ oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Arzneimittel, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können die FTC-Konzentration erhöhen.

### Tenofoviralfenamid

TAF wird von P-gp und BCRP transportiert. Arzneimittel, die einen starken Einfluss auf die P-gp- und die BCRP-Aktivität ausüben, können auch die Resorption von TAF beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cobicistat durch Einnahme von Genvoya bewirkt Cobicistat jedoch eine nahezu maximale Hemmung von P-gp, was die Verfügbarkeit von TAF erhöht und zu einer vergleichbaren Exposition führt wie nach Einnahme von 25 mg TAF allein. Somit ist nicht zu erwarten, dass die TAF-Exposition nach Einnahme von Genvoya weiter steigt, wenn zusätzlich noch ein weiterer P-gp-Inhibitor angewendet wird (z. B. Ketoconazol). Es ist nicht bekannt, ob die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Xanthinoxidasehemmern (z. B. Febuxostat) die systemische Exposition gegenüber Tenofovir erhöhen würde. In vitro- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben ergeben, dass das Potential für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen TAF und anderen Arzneimitteln gering ist. TAF ist kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. TAF ist in vivo kein Inhibitor von CYP3A4. TAF ist in vitro ein Substrat von OATP. Zu den Inhibitoren von OATP und BCRP zählt Ciclosporin.

### Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und verschiedenen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Dies kann wiederum mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert sein, z. B. periphere Vasospasmen oder Ischämie (z. B. Dihydroergotamin, Ergotamin, Ergometrin) oder Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse (z. B. Simvastatin, Lovastatin) oder verlängerte oder verstärkte Sedierung oder Atemdepression (z. B. Midazolam [oral eingenommen] oder Triazolam). Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und anderen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden, wie Amiodaron, Chinidin, Cisaprid, Pimozid, Alfuzosin und Sildenafil (zur Behandlung der PAH), ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und verschiedenen Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wie Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin, kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat und EVG signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

### Weitere Wechselwirkungen

Cobicistat und TAF sind in vitro keine Inhibitoren der humanen UGT1A1. Es ist nicht bekannt, ob Cobicistat, FTC oder TAF Inhibitoren anderer UGT-Enzyme sind.

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Genvoya und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 3-39 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung. Die beschriebenen Wechselwirkungen basieren auf Studien, die mit Genvoya oder den Wirkstoffen von Genvoya

(EVG, Cobicistat, FTC und TAF) als Einzelwirkstoffe und/ oder in Kombination durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potentielle Arzneimittelwechselwirkungen, die unter Genvoya auftreten könnten.

Tabelle 3-39: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Genvoya und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
<b>ANTIINFJEKTIVA</b>		
<b>Antimykotika</b>		
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich) <sup>b</sup>	Elvitegravir: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 67% C <sub>max</sub> : ↔  Die Konzentrationen von Ketoconazol und/oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya sollte die maximale Tagesdosis von Ketoconazol 200 mg nicht überschreiten. Für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung ist besondere Vorsicht geboten und eine enge klinische Überwachung wird empfohlen.
Itraconazol <sup>c</sup> Voriconazol <sup>c</sup> Posaconazol <sup>c</sup> Fluconazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen von Itraconazol, Fluconazol und Posaconazol können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.  Die Konzentration von Voriconazol kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöhen oder verringern.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya sollte eine enge klinische Überwachung erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya sollte die maximale Tagesdosis von Itraconazol 200 mg nicht überschreiten.  Es wird empfohlen, das Nutzen/Risiko-Verhältnis zu bewerten, um die Anwendung von Voriconazol zusammen mit Genvoya zu begründen.
<b>Antimykobakterielle Wirkstoffe</b>		
Rifabutin (150 mg alle zwei Tage)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat und Elvitegravir signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann.  Rifabutin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  25-O-Desacetyl-Rifabutin AUC: ↑ 525% C <sub>min</sub> : ↑ 394%	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Rifabutin wird nicht empfohlen.  Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Rifabutin-Dosis 150 mg dreimal pro Woche an festen Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag).  Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Desacetyl-Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Eine

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
	C <sub>max</sub> : ↑ 384% Elvitegravir: AUC: ↓ 21% C <sub>min</sub> : ↓ 67% C <sub>max</sub> : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 66% C <sub>max</sub> : ↔	weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko einer Rifamycin-Resistenzentwicklung und zu Therapieversagen kommen kann.
<b>Arzneimittel gegen das Hepatitis-C-Virus</b>		
Telaprevir (750 mg dreimal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	Telaprevir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 29% C <sub>max</sub> : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 232% C <sub>max</sub> : ↔	Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir kann potentiell die intrazelluläre Aktivierung und klinische antivirale Wirksamkeit von Tenofovirafenamid beeinträchtigen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Telaprevir nicht empfohlen.
Ledipasvir (90 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)/ Emtricitabin (200 mg einmal täglich)/ Tenofovirafenamid (10 mg einmal täglich)	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C <sub>min</sub> : ↑ 93% C <sub>max</sub> : ↑ 65% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↑ 28% Sofosbuvir-Metabolit GS-566500: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 66% C <sub>max</sub> : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 46% C <sub>max</sub> : ↔ Cobicistat: AUC: ↑ 53% C <sub>min</sub> : ↑ 225% C <sub>max</sub> : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung ist keine Dosisanpassung von Ledipasvir/ Sofosbuvir oder Genvoya angezeigt.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
	Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↔	
Boceprevir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir kann die intrazelluläre Aktivierung und klinische antivirale Wirksamkeit von Tenofoviralfenamid beeinträchtigen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Boceprevir nicht empfohlen.
<b>Makrolid-Antibiotika</b>		
Clarithromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen von Clarithromycin und/ oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya verändert sein.	Die Dosierung von Clarithromycin sollte sich nach der CrCl des Patienten, unter Berücksichtigung der Wirkung von Cobicistat auf die CrCl und das Serumkreatinin richten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).  Patienten mit einer CrCl von 60 mL/min oder höher: Eine Anpassung der Dosierung von Clarithromycin ist nicht erforderlich.  Patienten mit einer CrCl zwischen 30 mL/min und 60 mL/min: Die Clarithromycin-Dosis sollte um 50% herabgesetzt werden.
Telithromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen von Telithromycin und/ oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya verändert sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya wird eine klinische Überwachung empfohlen.
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
Carbamazepin (200 mg zweimal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal	Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat	Carbamazepin verringert die Plasmakonzentrationen von Elvitegravir und Cobicistat, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
täglich)	signifikant herabsetzen. Elvitegravir: AUC: ↓ 69% C <sub>min</sub> : ↓ 97% C <sub>max</sub> : ↓ 45% Cobicistat: AUC: ↓ 84% C <sub>min</sub> : ↓ 90% C <sub>max</sub> : ↓ 72% Carbamazepin: AUC: ↑ 43% C <sub>min</sub> : ↑ 51% C <sub>max</sub> : ↑ 40% Carbamazepin-10,11-Epoxid: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 41% C <sub>max</sub> : ↓ 27%	zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Carbamazepin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<b>GLUKOKORTIKOIDE</b>		
<b>Inhalativ/nasal applizierte Kortikosteroide</b>		
Fluticason	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von inhalativ oder nasal appliziertem Fluticasonpropionat und Genvoya kann die Plasmakonzentration von Fluticason erhöhen, was zu einer verringerten Cortisolkonzentration im Serum führen kann.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Genvoya ist besondere Vorsicht geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen.
<b>ANTAZIDA</b>		
Magnesium-/ Aluminiumhaltige antazide Suspension (20 mL Einzeldosis)/ Elvitegravir (50 mg Einzeldosis)/ Ritonavir (100 mg Einzeldosis)	Elvitegravir (bei ± 2 Stunden Abstand zur antaziden Suspension): AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Elvitegravir (bei gleichzeitiger Anwendung): AUC: ↓ 45% C <sub>min</sub> : ↓ 41% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Die Plasmakonzentration von Elvitegravir ist bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida infolge lokaler Komplexbildung im Gastrointestinaltrakt und nicht aufgrund von Veränderungen des gastrischen pH-Werts verringert. Es wird empfohlen, Genvoya und Antazida mit mindestens 4 Stunden Abstand einzunehmen. Informationen zu anderen säurereduzierenden Wirkstoffen (z. B. H <sub>2</sub> -Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer), siehe Abschnitt „Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden“.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
<b>NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL</b>		
Multivitaminpräparate	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.	Da bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya und Multivitaminpräparaten der Effekt einer kationischen Komplexbildung durch Elvitegravir nicht ausgeschlossen werden kann, wird empfohlen, Genvoya und Multivitaminpräparate mit mindestens 4 Stunden Abstand einzunehmen.
<b>ORALE ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Cobicistat bewirkt eine reversible Hemmung von MATE-1, und die Metformin-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya werden die sorgfältige Überwachung des Patienten und die Anpassung der Dosierung von Metformin empfohlen.
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
Methadon (80 – 120 mg)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Methadon: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Methadon ist nicht erforderlich.
Buprenorphin/ Naloxon (16/4 bis 24/6 mg)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Buprenorphin: AUC: ↑ 35% C <sub>min</sub> : ↑ 66% C <sub>max</sub> : ↑ 12% Naloxon: AUC: ↓ 28% C <sub>max</sub> : ↓ 28% Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Elvitegravir:	Eine Anpassung der Dosierung von Buprenorphin/ Naloxon ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
	AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Norgestimat (0,180/0,215 mg einmal täglich)/ Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	Norgestimat: AUC: ↑ 126% C <sub>min</sub> : ↑ 167% C <sub>max</sub> : ↑ 108% Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25% C <sub>min</sub> : ↓ 44% C <sub>max</sub> : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya und einem hormonellen Kontrazeptivum ist Vorsicht geboten. Das hormonelle Kontrazeptivum sollte mindestens 30 µg Ethinylestradiol und Norgestimat als Gestagen enthalten, oder die Patientinnen sollten eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation). Die langfristigen Auswirkungen der erheblich erhöhten Progesteron-Exposition sind nicht bekannt. Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung von Genvoya und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, sind nicht bekannt; diese sollte daher vermieden werden.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis)/ Cobicistat (150 mg Mehrfachdosierung)	Digoxin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41%	Bei kombinierter Anwendung von Digoxin und Genvoya wird empfohlen, den Digoxinspiegel zu überwachen.
Disopyramid Flecainid Systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Genvoya ist besondere Vorsicht geboten und es wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.
<b>ANTIHYPERTENSIVA</b>		
Metoprolol Timolol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen von Betablockern können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe und Genvoya wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Möglicherweise ist eine Verringerung ihrer Dosis erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen von Calciumantagonisten können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel und Genvoya wird eine enge klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.
<b>ENDOTHELINREZEPTORANTAGONISTEN</b>		
Bosentan	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung mit Genvoya kann zu einer verringerten Elvitegravir- und/ oder Cobicistat-Exposition und zum Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen.	Es sind gegebenenfalls andere Endothelinrezeptorantagonisten in Betracht zu ziehen.
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Warfarin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Warfarin-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von Genvoya beeinflusst werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya wird empfohlen, die INR (Internationale Normalisierte Ratio) zu überwachen. Nach Absetzen von Genvoya sollte die INR noch einige Wochen lang überwacht werden.
Dabigatran	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Dabigatran-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran und P-gp-Hemmern wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Mit einem Blutgerinnungstest lassen sich Patienten identifizieren, deren Blutungsrisiko infolge einer gesteigerten Dabigatran-Exposition erhöht ist.
<b>INHALATIVE BETAAGONISTEN</b>		
Salmeterol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Salmeterol führen, was wiederum möglicherweise mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert ist.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Genvoya wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
<b>HMG-COA-REDUKTASEHEMMER</b>		
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38% C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↑ 89%	Die Konzentration von Rosuvastatin ist vorübergehend erhöht, wenn es gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet wird. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Rosuvastatin in Kombination mit Genvoya angewendet wird.
Atorvastatin Pitavastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen von Atorvastatin und Pitavastatin können erhöht sein, wenn sie gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet werden.	Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Genvoya wird nicht empfohlen. Wenn die Anwendung von Atorvastatin als unbedingt notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste mögliche Dosis Atorvastatin unter sorgfältiger Überwachung der Sicherheit angewendet werden.  Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya und Pitavastatin ist besondere Vorsicht geboten.
Pravastatin Fluvastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  Die Konzentrationen dieser HMG-CoA-Reduktasehemmer nehmen voraussichtlich vorübergehend zu, wenn sie gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet werden.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn diese Wirkstoffe in Kombination mit Genvoya angewendet werden.
Lovastatin Simvastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<b>PHOSPHODIESTERASE-5- (PDE-5-)HEMMER</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.  PDE-5-Hemmer werden hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Sildenafil und Tadalafil führen, was wiederum mit PDE-5-Hemmern assoziierte Nebenwirkungen hervorrufen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist kontraindiziert.  Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya und Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist besondere Vorsicht geboten, eventuell einschließlich einer Dosisreduktion.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
		Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wird bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya empfohlen: eine Einzeldosis Sildenafil von nicht mehr als 25 mg in 48 Stunden, Vardenafil nicht mehr als 2,5 mg in 72 Stunden oder Tadalafil nicht mehr als 10 mg in 72 Stunden.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Sertralin (50 mg Einzeldosis)/ Genvoya (150/150/200/10 mg einmal täglich)	Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofoviralfenamid: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Die Sertralin-Konzentration wird durch gleichzeitige Anwendung von Genvoya nicht beeinflusst. Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.
Trizyklische Antidepressiva (TCA) Trazodon Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Escitalopram	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen der Antidepressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Es wird empfohlen, die Dosis des Antidepressivums vorsichtig zu titrieren und die antidepressive Wirkung zu überwachen.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya wird eine enge therapeutische Überwachung empfohlen.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Triazolam wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieses Arzneimittels führen, was wiederum	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Triazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Bei anderen Sedativa/ Hypnotika kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die Überwachung der Wirkstoffkonzentration wird empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
	<p>möglicherweise mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert ist.</p> <p>Die Konzentrationen anderer Benzodiazepine, darunter Diazepam, können bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöht sein.</p> <p>Da der Eliminationsweg von Lorazepam nicht CYP-vermittelt ist, sind bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya keine Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen zu erwarten.</p>	
<p>Oral angewendetes Midazolam (2,5 mg Einzeldosis)/ Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich) Intravenös verabreichtes Midazolam (1 mg Einzeldosis)/ Tenofoviralfenamid (25 mg einmal täglich)</p>	<p>Midazolam: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Midazolam wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Aufgrund der Anwesenheit von Cobicistat kann die gleichzeitige Anwendung von Genvoya zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieses Arzneimittels führen, was wiederum möglicherweise mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert ist.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und oral angewendetem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p>
<b>ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT</b>		
Colchicin	<p>Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieses Arzneimittels führen.</p>	<p>Eine Reduktion der Colchicindosis kann erforderlich sein. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollte Genvoya nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden.</p>
<p><sup>a</sup> Soweit Daten aus Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln vorlagen.</p> <p><sup>b</sup> Diese Studien wurden mit durch Ritonavir geboostertem Elvitegravir durchgeführt.</p> <p><sup>c</sup> Dies sind Arzneimittel innerhalb derselben Klasse, für die ähnliche Wechselwirkungen prognostiziert werden könnten.</p> <p><sup>d</sup> Diese Studie wurde mit Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat durchgeführt.</p> <p>AUC=Area under the Curve, CrCl=Kreatinin-Clearance, CYP3A=Cytochrome P450 Isoenzym 3A, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, INR=Internationale Normalisierte Ratio, MATE-1=Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter-1, PDE-5=Phosphodiesterase-5, P-gp=P-Glykoprotein, SSRI=Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TCA=Trizyklische Antidepressiva</p>		

### Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Basierend auf Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen, die mit Genvoya oder den Einzelwirkstoffen von Genvoya durchgeführt wurden, sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Genvoya und den folgenden Arzneimitteln

beobachtet worden bzw. zu erwarten: Entecavir, Famciclovir, Ribavirin, Famotidin und Omeprazol.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

#### Frauen im gebärfähigen Alter/ Kontrazeption bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit Genvoya sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Genvoya oder seinen Einzelwirkstoffen bei Schwangeren vor. Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Genvoya bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge mit Exposition) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/ neonatale Toxizität in Verbindung mit FTC hin.

#### Tierexperimentelle Studien mit Elvitegravir,

Cobicistat oder FTC als Einzelwirkstoffe ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit TAF ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen von TAF in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft oder fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Genvoya sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob EVG, Cobicistat oder TAF in die Muttermilch übergehen. FTC geht in die Muttermilch über. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass EVG, Cobicistat und Tenofovir in die Muttermilch übergehen.

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob EVG, Cobicistat, FTC und Tenofovir Auswirkungen auf Neugeborene/ Kinder haben. Daher sollte Genvoya während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.

#### Fertilität

Bisher liegen keine Daten zur Fertilität bei Anwendung von Genvoya beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien zeigten EVG, Cobicistat, FTC und TAF keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder Fertilitätsparameter (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass in Zusammenhang mit der Anwendung von Genvoya über Schwindelgefühl berichtet wurde.

**Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) zu beobachten. Die Behandlung im Fall einer Überdosis Genvoya umfasst allgemeine supportive Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Da EVG und Cobicistat größtenteils proteingebunden sind, ist es unwahrscheinlich, dass sie durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in nennenswertem Maße eliminiert würden. FTC kann durch Hämodialyse eliminiert werden, wobei ungefähr 30% der FTC-Dosis während einer 3-stündigen Dialyse entfernt werden, wenn mit dieser innerhalb von 1,5 Stunden nach der Einnahme von FTC begonnen wird. Tenofovir wird mit einem Extraktionskoeffizienten von rund 54% wirksam durch Hämodialyse eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob FTC oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex IIB des EPAR gelten für Genvoya<sup>®</sup> folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV Infektion erfahren ist (siehe Fachinformation des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Das Committee for Medicinal Products for Human Use hat im Zulassungsverfahren nachfolgende Maßnahmen, die sich im aktuellen Risk-Management-Plan widerspiegeln und zur Veröffentlichung im EPAR vorgesehen sind, als bedeutsam klassifiziert und empfohlen [2].

### Elemente für die Übersichtstabellen im EPAR

#### *Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken*

Tabelle 3-40: Übersicht der Sicherheitsbedenken

	Sicherheitsbedenken für Genvoya®	Jeweilige betroffene Bestandteile von Genvoya®
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Symptomatische akute Verschlimmerung der Lebererkrankung in der Nachbehandlung bei HIV/HBV-infizierten Patienten	FTC, TAF
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>	Suizidgedanken/ Selbstmordversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischen Krankheiten	EVG
	Nierentoxizität	TAF

	<b>Sicherheitsbedenken für Genvoya®</b>	<b>Jeweilige betroffene Bestandteile von Genvoya®</b>
	Ereignisse in Knochen aufgrund einer möglichen renalen proximalen Tubulopathie/ Rückgang der Knochendichte	TAF
	Okulare Effekte (posteriore Uveitis)	TAF
	Lipoatrophie	FTC, TAF
	Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF kontraindiziert ist	EVG, COBI
	Überdosierung von Tenofovir, die durch versehentliche gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF mit einem TDF-enthaltenden Arzneimittel auftritt	TAF
<b>Fehlende Information</b>	Langfristige Information zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Genvoya® (als ein STR)
	Sicherheit bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren	EVG, COBI, TAF
	Sicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit	EVG, COBI, FTC, TAF
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	COBI, FTC, TAF
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT, Klasse C)	EVG, COBI, TAF
	Sicherheit bei Patienten mit Erkrankungen des Reizleitungssystems	COBI
	Sicherheit bei Patienten mit HCV-Koinfektion	TAF
	Entwicklung von Arzneimittelresistenzen bei Langzeitanwendung	Genvoya® (als ein STR)
	Arzneimittelwechselwirkungen	COBI, TAF
COBI=Cobicistat, CPT=Child-Pugh-Turcotte, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, STR=Single-Tablet-Regime, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil		

**Tabelle der laufenden und geplanten Studien/ Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung**

Tabelle 3-41: Laufende und geplante Studien/ Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
<b>Interventionelle klinische Studien (Kategorie 3)</b>				
Studie GS-US-292-0104 Randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 3 zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir-alafenamid versus Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxilfumarat bei HIV-1 positiven, antiretroviralen behandlungsnaiven Erwachsenen	Zur Bewertung der Sicherheit von Genvoya <sup>®</sup> versus Stribild <sup>®</sup> bei HIV-1 infizierten, antiretroviral behandlungsnaiven Erwachsenen während einer Behandlung von 96 Wochen	<i>Wichtige potentielle Risiken:</i> Suizidgedanken/ Selbstmordversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischen Krankheiten <i>Fehlende Informationen:</i> Langfristige Information zur Sicherheit Entwicklung von Arzneimittelresistenzen bei Langzeitanwendung	Begonnen	96-Wochen-Zwischenbericht: Q3 2016  144-Wochen Bericht: Q3 2017
Studie GS-US-292-0111 Randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 3 zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir-alafenamid versus Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxilfumarat bei HIV-1 positiven, antiretroviralen behandlungsnaiven Erwachsenen	Zur Bewertung der Sicherheit von Genvoya <sup>®</sup> versus Stribild <sup>®</sup> bei HIV-1 infizierten, antiretroviral behandlungsnaiven Erwachsenen während einer Behandlung von 96 Wochen	<i>Wichtige potentielle Risiken:</i> Suizidgedanken/ Selbstmordversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischen Krankheiten <i>Fehlende Informationen:</i> Langfristige Information zur Sicherheit Entwicklung von Arzneimittelresistenzen bei Langzeitanwendung	Begonnen	96-Wochen Zwischenbericht: Q3 2016  144-Wochen Bericht: Q3 2017

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
<b>Nicht-Interventionelle Studien (Kategorie 3)</b>				
Antiretrovirales Schwangerschaftsregister	Zur Sammlung von Informationen zum Risiko von Geburtsfehlern bei Patienten, die während der Schwangerschaft antiretrovirale Medikamenten ausgesetzt sind, einschließlich der Bestandteile von Genvoya®	<i>Fehlende Informationen:</i> Sicherheit in der Schwangerschaft	Begonnen	Zwischenberichte sind in PSUR von Genvoya® einzuschließen (DLP und Periodizität wie in der Liste der EU Referenzdaten und Häufigkeiten von PSUR Einreichungen beschrieben)
<b>Nicht klinische Studien (Kategorie 3)</b>				
In vitro Studien zum Potential von signifikanten Wirkungen auf die TFV-Plasmakonzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung von TAF und Xanthinoxidase-hemmern	Zur Lieferung von Informationen zum Potential von Arzneimittelwechselwirkungen zwischen TAF und Xanthinoxidase-hemmern	<i>Fehlende Informationen:</i> Arzneimittelwechselwirkungen	Geplant	Abschlussbericht: Q4 2016
DLP=Data-Lock Point, EU=Europäische Union, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, PSUR=Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht, TAF=Tenofovirafenamid, TFV=Tenofovir				

### Zusammenfassung des Entwicklungsplans zur Wirksamkeit nach der Zulassung

Es sind keine Wirksamkeitsstudien zu Genvoya® nach der Zulassung geplant.

### Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-42: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Symptomatische akute Verschlimmerung der Lebererkrankung in der Nachbehandlung bei HIV/HBV-infizierten Patienten	Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthält Angaben zum Risiko der Exazerbation der Hepatitis bei HIV-1/ HBV-infizierten Patienten nach Absetzen von Genvoya®	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Suizidgedanken/ Selbstmordversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischen Krankheiten	Keine	Keine
Nierentoxizität	Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält Angaben darüber, dass ein potentielles Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen Tenofovir-Spiegeln bei Einnahme von Tenofoviralafenamid nicht ausgeschlossen werden kann.	Keine
Ereignisse in Knochen aufgrund einer möglichen renalen proximalen Tubulopathie/ Rückgang der Knochendichte	Keine	Keine
Okulare Effekte (posteriore Uveitis)	Keine	Keine
Lipoatrophie	Keine	Keine
Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit Genvoya <sup>®</sup> kontraindiziert ist	Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation enthält Angaben zu Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF kontraindiziert ist. Die Gebrauchsinformation listet Arzneimittel, die niemals zusammen mit Genvoya <sup>®</sup> eingenommen werden sollten.	Keine
Überdosierung von Tenofovir, die durch versehentliche gleichzeitige Anwendung von Genvoya <sup>®</sup> mit einem TDF-enthaltenden Arzneimittel auftritt	Abschnitt 4.4 (und 4.5) der Fachinformation warnt vor der gleichzeitigen Anwendung von Genvoya <sup>®</sup> zusammen mit Arzneimitteln, die TDF enthalten und zur Behandlung von HBV-Infektionen eingesetzt werden.  Die Gebrauchsinformation schließt TDF in einer Liste von Arzneimittel ein, die zur Behandlung von Hepatitis-B-Infektionen verwendet werden und nicht zusammen mit Genvoya <sup>®</sup> eingenommen werden sollten.	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Langfristige Information zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Keine	Keine
Sicherheit bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren	Abschnitt 4.2 der Fachinformation gibt an, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya <sup>®</sup> bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht weniger als 35 kg bisher noch nicht erwiesen ist und dass keine Daten vorliegen.	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Sicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält Angaben zur Schwangerschaft bei Menschen für den Bestandteil Emtricitabin und bei Tieren für alle Bestandteile von Genvoya<sup>®</sup> und weist darauf hin, dass Genvoya<sup>®</sup> während der Schwangerschaft nur angewendet werden sollte, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.</p> <p>Abschnitt 4.6 der Fachinformation gibt ebenfalls an, dass Emtricitabin in die Muttermilch übergeht, dass nicht bekannt ist ob Elvitegravir, Cobicistat und Tenofovirafenamid in die Muttermilch übergehen und informiert darüber, dass Genvoya<sup>®</sup> während der Stillzeit nicht angewendet werden sollte.</p>	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation gibt an, dass eine Therapie mit Genvoya<sup>®</sup> bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von &lt;30 mL/min nicht eingeleitet werden sollte, da zur Anwendung von Genvoya<sup>®</sup> bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen und dass Genvoya<sup>®</sup> bei Patienten, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance während der Behandlung unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden sollte.</p>	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT, Klasse C)	<p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation gibt an, dass Genvoya<sup>®</sup> nicht empfohlen wird zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).</p> <p>Abschnitt 5.2 der Fachinformation gibt an, dass der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von EVG, COBI oder TAF bisher nicht untersucht wurde und dass die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von FTC begrenzt sein dürften.</p>	Keine
Sicherheit bei Patienten mit Erkrankungen des Reizleitungssystems	Keine	Keine
Sicherheit bei Patienten mit HCV-Koinfektion	<p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation gibt an, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya<sup>®</sup> bei Patienten mit einer Koinfektion mit HIV-1 und HCV nicht erwiesen ist.</p>	Keine
Entwicklung von Arzneimittelresistenzen bei Langzeitanwendung	Keine	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Arzneimittelwechselwirkungen	Abschnitt 4.3 der Fachinformation listet Arzneimittel auf, deren gleichzeitige Anwendung mit Genvoya® kontraindiziert ist. Abschnitt 4.5 der Fachinformation enthält Angaben zu Wechselwirkungen, die nicht untersucht wurden, zu potentiellen Wirkungen auf Arzneimittelspiegel und Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya®.	Keine
COBI=Cobicistat, CPT=Child-Pugh-Turcotte, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil		

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation [1], dem Risk-Management-Plan [2] sowie dem EPAR entnommen. [3]

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: November 2015.
- [2] Gilead Sciences International Limited. Genvoya. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination (E/C/F/TAF FDC). Risk Management Plan for the EU (Version 1.0). 2015.
- [3] European Medicines Agency. CHMP assessment report: Genvoya. EMA/CHMP/250960/2015 Procedure No: EMEA/H/C/004042/0000. 2015.