

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

*Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabin /  
Tenofoviridisoproxil (Stribild<sup>®</sup>)  
Gilead Sciences GmbH*

### **Modul 3A**

*Zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Stribild enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten.*

**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>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	46
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	52
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	67
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	81
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	110
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	110
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	111
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	122
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	122
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	122

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression .....	15
Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993.....	17
Tabelle 3-3: Klinische und Labor-Kategorisierung der CDC-Klassifikation .....	17
Tabelle 3-4: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion .....	19
Tabelle 3-5: Indikation zur hochaktiven antiretroviralen Therapie .....	21
Tabelle 3-6: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren <sup>1</sup> .....	26
Tabelle 3-7: Alters-assoziierte Komorbiditäten bei HIV-Infizierten und nach Alter und Geschlecht gematchten nicht-HIV-Infizierten in einer kanadischen Querschnittsstudie.....	32
Tabelle 3-8: Prävalenz von HIV/AIDS in Deutschland .....	41
Tabelle 3-9: Inzidenz von HIV/AIDS in Deutschland .....	43
Tabelle 3-10: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten in Deutschland .....	44
Tabelle 3-11: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2013 bis 2021 .....	45
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	47
Tabelle 3-13: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	51
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	51
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-16: Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten – beispielhafte Auswahl <sup>a</sup> .....	66
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	67
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	73
Tabelle 3-22: 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) .....	74

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	75
Tabelle 3-24: Reduktion der Patientenpopulation durch Therapieabbrüche.....	80
Tabelle 3-25: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Stribild und anderen Arzneimitteln .....	96
Tabelle 3-26: Übersicht der Sicherheitsbedenken.....	111
Tabelle 3-27: Laufende und geplante Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung .....	112
Tabelle 3-28: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	114

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion .....	15
Abbildung 2: Forest Plot des Effekts einer Einmal- im Vergleich zu einer Zweimal-Gabe auf die Adhärenzrate .....	36

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ACTG	AIDS Clinical Trials Group
AGE <sub>h</sub> IV	Comorbidity and Aging with HIV
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ART-CC	Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration
ATV	Atazanavir
AUC	Area under the Curve
AZT	Zidovudin (auch: Azidothymidin)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BID	Zweimal am Tag (Bis in Die)
BMD	Knochendichte (Bone Mineral Density)
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)
ClinSurv	Klinische Surveillance der HIV-Krankheit
CMV	Zytomegalie-Virus
COBI	Cobicistat
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CrCl	Kreatinin-Clearance
CYP	Cytochrom P450
D:A:D	Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
DDD	Defined Daily Dose
DLP	Data-Lock Point
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DTG	Dolutegravir
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-Stage Renal Disease)
ETV	Etravirin
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gp	Glykoprotein
HBV	Hepatitis B-Virus
HDL	High-Density Lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HPTN	HIV Prevention Trials Network
INI	Integrase-Inhibitor
INR	Internationale Normalisierte Ratio
IU	International Unit
KI (CI)	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
KiGGS	Kinder- und Jugendgesundheitsurvey
LAS	Lymphadenopathiesyndrom (Persistierende generalisierte Lymphadenopathie)
LDV	Ledipasvir
LPV	Lopinavir
MATE-1	Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter-1 (Multidrug and Toxin Extrusion Protein-1)
MVC	Maraviroc

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
NA-ACCORD	North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NSAID	Nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel
NVP	Nevirapin
OAT (OATP1B1/3)	Organischer Anionen-Transporter (OAT Polypeptid 1B1/3)
OCT2	Organischer Kationentransporter 2 (Organic Cation Transporter 2)
OHL	Orale Haarleukoplakie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OTC	Over the Counter
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PDE-5	Phosphodiesterase-5
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
PSUR	Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
QD	Einmal am Tag (Quaque Die)
QT-Intervall	Abschnitt des Elektrokardiogramms zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes und dem Ende der T-Welle
RAL	Raltegravir
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOF	Sofosbuvir
STB	Stribild
STR	Single-Tablet-Regime
T-20	Enfuvirtid
TAF	Tenofoviralfenamid

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
TFV	Tenofovir
TPV	Tipranavir
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
VEL	Velpatasvir
VerfO	Verfahrensordnung
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.*

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) wird zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Stribild enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) [1].

Die Zulassung von EVG/COBI/FTC/TDF zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die antiretroviral nicht-vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1), erfolgte am 24. Mai 2013. Mit der Zulassungserweiterung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet nun auch die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg, die in dem vorliegenden Dossier dargestellt wird.

Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis zu den weiteren zu beachtenden Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 verzichtet.

Für die antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten, wird als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) folgende Wirkstoffkombination herangezogen:

- 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.

### 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).*

Nicht zutreffend.

*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.*

Da der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die hier relevante Population in vorhergehenden Verfahren bereits eine zVT festgelegt und entsprechend der Kriterien in der Verfahrensordnung (VerfO) nicht davon auszugehen ist, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis seit der letzten Festlegung verändert hat, wurde auf ein erneutes Beratungsgespräch verzichtet. Zudem hat die zVT aufgrund der zur Verfügung stehenden Datenlage im vorliegenden Verfahren keinen Einfluss auf die Nutzenbewertung.

In Anlehnung an die bisher stattgefundenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet der HIV-1-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg) und die jeweilige zVT-Vergabe des G-BA, die entsprechend der oben genannten Kriterien 1 bis 4 hergeleitet wurde, wird von folgender zVT ausgegangen [2-6]:

- 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.

### **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.*

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf den jeweiligen Fachinformationen und den bisherigen G-BA-Beschlüssen im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers. Die Überprüfung, welche der Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung für die Indikation zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit

einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg) haben, 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. Produktinformation Stribild. Stand der Information: Oktober 2017.
- [2] 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/Tenofoviralfenamid. 16. Juni 2016.
- [3] 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/Tenofoviralfenamid. 5. Januar 2017.
- [4] 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/Tenofoviralfenamid. 3. November 2016.
- [5] 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.
- [6] 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.

## 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 Cluster of Differentiation 4 [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]. Entsprechend erfolgt die Übertragung der HIV-Infektion in der pädiatrischen Population bei über 95% der Kinder vertikal durch die Mutter; hiervon werden etwa 75-90% peri- oder intrapartal und 10-25% in utero mit HIV infiziert. Zur Übertragung kommt es in der Regel nur bei Müttern mit unbekanntem HIV-Status, die entsprechend unbehandelt sind und eine messbare Viruslast aufweisen, oder bei unzureichender Transmissionsprophylaxe. Da auch eine Übertragung durch Stillen möglich ist, wird HIV-infizierten Müttern in den entwickelten Ländern vom Stillen abgeraten. Horizontale Übertragungswege (Transfusionen, Geschlechtsverkehr, Drogengebrauch) stellen bei Kindern die Ausnahme dar [2]. HIV-infizierte Jugendliche kann man grob in zwei Gruppen einteilen: entweder wurden sie vertikal infiziert und sind entsprechend schon antiretroviral vorbehandelt oder sie haben sich erst vor kurzem als Teenager infiziert [3].

### ***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 (Erworbenes Immundefektsyndrom).

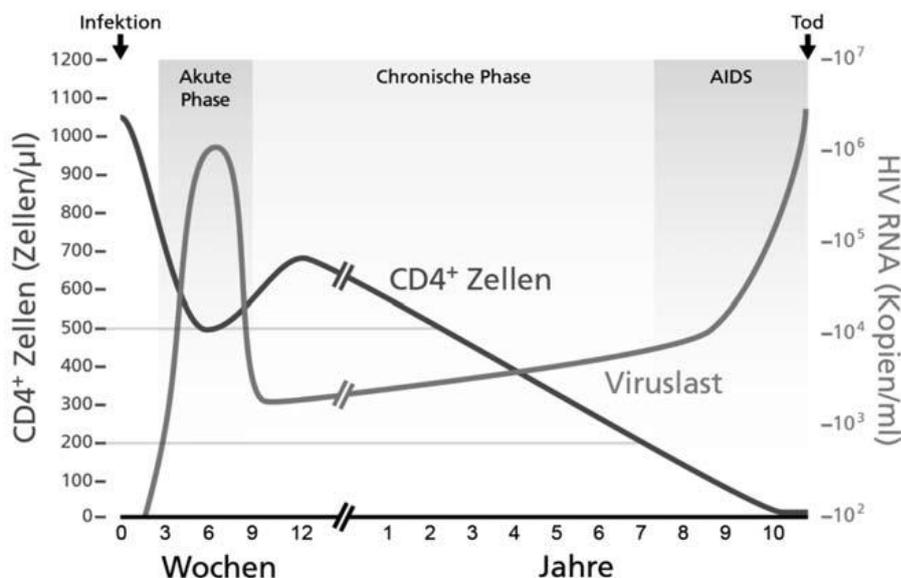


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion

Quelle: Rockstroh [1]

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CD4=Cluster of Differentiation 4, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RNA=Ribonukleinsäure

### Akute Phase

In den meisten Fällen führt die **akute Infektion** mit HIV 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 [4].

Tabelle 3-1: 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=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, 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 3-2): Auf die akute Phase folgt eine Periode von durchschnittlich acht bis zehn Jahren, in der die meisten Patienten klinisch asymptomatisch sind [5, 6]. 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 [7-9]. Die damit einhergehende permanente Hyperaktivierung des Immunsystems und die fortschreitende Verminderung der CD4-Zellen resultieren letztendlich in ersten klinischen Symptomen (siehe „Symptomatische Phase“) [6, 10, 11], aber auch unspezifische Erscheinungen wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Durchfälle oder Fieber.
- Symptomatische Phase (Stadium B; Tabelle 3-2): 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 3-3).

### *Krankheitsphase (AIDS) (Stadium C; Tabelle 3-2)*

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 3-3). Untherapiert führen sie, wie oben erwähnt, nach individuell unterschiedlich langer Zeit – oft innerhalb eines Jahres [12, 13] – schließlich zum Tod. Dabei ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen AIDS-definierenden Ereignissen infolge des Immundefekts und unter Therapie auftretenden AIDS-definierenden Ereignissen, die potentiell auch die Folge eines Immunrekonstitutionssyndroms oder einer zum Zeitpunkt des Auftretens noch unzureichenden virologischen Suppression sein können.

Die HI-Infektion bei Kindern unterscheidet sich sowohl hinsichtlich der Virusdynamik als auch der Symptomatik wesentlich von der HIV-Infektion bei Erwachsenen: Bei unbehandelten Kindern steigt die Viruslast meist deutlich auf über 100.000 Kopien/mL und nimmt danach über mehrere Jahre nur langsam ab. Bei unbehandelten Säuglingen zeigt sich in etwa 10-25% der Fälle eine schnelle Progression mit AIDS-definierenden Erkrankungen und teils tödlichem Verlauf [2].

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

Die CD4-Zellzahl und die klinische Präsentation des Patienten werden zur Einteilung in Krankheitsstadien gemäß Center for Disease Control and Prevention (CDC-)Klassifikation herangezogen (Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Die Falldefinitionen für die Surveillance der

HIV-Infektion wurden vom CDC in eine Einzelfalldefinition für Personen aller Altersstufen überarbeitet und kombiniert [14].

Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankung 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 [1]  
a: Zu den AIDS-Erkrankungen beziehungsweise Klinik siehe Tabelle 3-3  
AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CD4=Cluster of Differentiation 4, HIV=Humanes Immundefizienzvirus

Tabelle 3-3: 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 Dermatome</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</li> </ul>	AIDS-definierende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakterielle Infektionen, mehrfach oder rezidivierend<sup>a</sup></li> <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> </ul>

<b>Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation</b>		
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
	Carcinoma in situ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Periphere Neuropathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Mycobacterium, andere oder nicht-identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Mycobacterium tuberculosis unabhängig von der Lokalisation, pulmonal<sup>b</sup>, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Pneumocystis jirovecii-Pneumonie</li> <li>• Pneumonien, rezidivierend</li> <li>• Progressive multifokale Leukenzephalopathie</li> <li>• Salmonellen-Septikämie, rezidivierend</li> <li>• Toxoplasmose, zerebral, &gt;1 Monat bestehend</li> <li>• Wasting-Syndrom aufgrund der HIV-Infektion</li> <li>• Zervixkarzinom, invasiv<sup>b</sup></li> </ul>
<b>Laborkategorien der CDC-Klassifikation<sup>b</sup></b>		
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
Anzahl der Helferzellen/ $\mu$ L	Anzahl der Helferzellen/ $\mu$ L	Anzahl der Helferzellen/ $\mu$ L
$\geq 500$	200–499	$< 200$
Quelle: Rockstroh [1], Centers for Disease Control and Prevention [14] a: Bei Kindern <6 Jahren b: Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter $\geq 6$ Jahren AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CDC=Center for Disease Control and Prevention, CMV=Zytomegalie-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, LAS=Lymphadenopathiesyndrom (Persistierende generalisierte Lymphadenopathie), OHL=Orale Haarleukoplakie		

In der CDC-Klassifikation werden die Stadien der HIV-Infektion anhand der CD4-Zellzahlen für drei Altersgruppen getrennt betrachtet: Kinder <1 Jahr, Kinder im Alter von 1-5 Jahren und alle HIV-Infizierten  $\geq 6$  Jahren [14].

### **Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede**

#### ***Epidemiologie***

HIV-Infektionen traten in Deutschland in den letzten Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auf [15]. Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (79,1%) häufiger als bei Frauen (20,8%; keine Angaben: 0,1%; Stand: 28. September 2017) [15]. Die geschätzte Zahl der HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem

Immundefekt (klinisches AIDS oder CD4-Zellzahl <200 Zellen/ $\mu$ L) im Jahr 2015 liegt zwischen 1.100 und 1.300 Patienten [16].

### **Alter**

Mit dem Alter sinkt die Fähigkeit des Immunsystems zur Regeneration, sodass das Risiko für rasche CD4-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation steigt. Ein höheres Lebensalter ist mit einer höheren Progressionsrate assoziiert [17]. 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 [18]:

Tabelle 3-4: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion

<b>Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion</b>	<b>Medianes Überleben (Jahre) [95%-KI]</b>	<b>Mediane Zeit bis zur Entwicklung von AIDS (Jahre) [95%-KI]</b>
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 [18]  
AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, KI=Konfidenzintervall

### **Geschlecht**

Geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen vor allem bezüglich der Viruslast, nicht jedoch hinsichtlich der CD4-Zellzahl oder der Krankheitsprogression. Im Allgemeinen ist die Viruslast bei Frauen um bis zu 41% niedriger als bei Männern [19]. Dieser Unterschied hängt allerdings von der CD4-Zellzahl ab: Bei  $\leq 50$  CD4-Zellen/ $\text{mm}^3$  ist die Viruslast bei Frauen höher und bei  $>350$  CD4-Zellen/ $\text{mm}^3$  niedriger als bei Männern [20-22]. Als Ursachen werden hormonelle Unterschiede (Progesteron führt über die gesteigerte Interferon-alpha Freisetzung zu einer stärkeren Immunaktivierung, die die HIV-1-Virusreplikation unterdrückt) [23] und Faktoren, die den CD4-Zellumsatz beeinflussen [20, 21], diskutiert. Obwohl die Viruslast bei Frauen niedriger ist als bei Männern, sind die Progressionsraten zu AIDS vergleichbar [22] und es zeigen sich keine Unterschiede bei dem virologischen Ansprechen auf eine antiretrovirale Therapie [3]. In einer aktuellen Analyse der Swiss HIV Cohort Study wurde auf Basis von 3.925 Patienten (1.984 Männer und 1.941 Frauen) bestätigt, dass das vermeintlich geringere initiale virologische Ansprechen bei Frauen primär auf die unterschiedliche Prävalenz von sozioökonomischen Charakteristika zwischen den Geschlechtern zurückzuführen ist [24].

### **Kinder und Jugendliche**

Die Zahl an HIV-infizierten Kindern (gemäß Robert Koch-Institut [RKI] definiert als Personen unter 15 Jahren) lag in den letzten Jahren relativ konstant bei geschätzten 200 in

Deutschland [25-29]; in den Epidemiologischen Bulletins des RKI für 2014 und 2015 wird die Größe der Population der Kinder nicht mehr separat berichtet. Dabei wurden über 95% der infizierten Kinder „vertikal“ vor, während oder nach ihrer Geburt durch die Mutter infiziert – dies waren in 2014 und 2015 weniger als 10 Kinder [16, 30]. Wie beschrieben, unterscheidet sich eine HIV-Infektion im Kindesalter im Infektionsmodus, in der viralen Dynamik, Reife des Immunsystems und im klinischen Verlauf maßgeblich von der Infektion bei Erwachsenen [31]. 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 [2].

### **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. Dadurch werden Morbidität, Mortalität und Infektiosität vermindert und die Überlebenszeit verlängert. Als Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen kommt noch eine möglichst normale körperliche und neurokognitive Entwicklung hinzu [31, 32].

Das virologische Ziel einer antiretroviralen Therapie ist damit die Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze und Verhinderung der Virusreplikation, da diese mit der Gefahr der Entwicklung resistenzassoziierter 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 [33]. 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 [32].

Hinsichtlich des Therapiebeginns wird mittlerweile in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien – so auch in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien – empfohlen, die antiretrovirale Therapie bei allen HIV-Infizierten unmittelbar zu beginnen [3, 32, 34-39].

Neben der klinischen ist dabei eine weitere Rationale für den frühen Therapiebeginn der evidenzbasierte „Treatment as Prevention“-Ansatz: In der randomisierten Studie HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052 [40] wurde gezeigt, 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>) versus spät (CD4-Zellzahl <200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>) behandelt wurde.

Bei Kindern <1 Jahr wird eine antiretrovirale Therapie unabhängig von Klinik, Viruslast und CD4-Zellzahl generell empfohlen, nach dem 1. Lebensjahr wird die Indikationsstellung für den Therapiebeginn abhängig von dem lebensalterspezifischen Risiko, basierend auf klinischen, immunologischen oder virologischen Kriterien getroffen; bei Kindern >12 Monate korrelieren das Risiko, an AIDS zu erkranken, und die Mortalität der HIV-Infektion eng mit der CD4-Zellzahl. Alle symptomatischen Patienten (CDC Klasse B und C) werden unabhängig von CD4-Zellzahl oder Viruslast behandelt [31, 41]. Da sich gezeigt hat, dass bei Kindern >5 Jahren die Krankheitsprogression in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl mit der bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vergleichbar ist, und dass die absolute CD4-Zellzahl einen besseren Marker für die Krankheitsprogression darstellt, werden in der Leitlinie der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) bei Kindern <5 Jahren sowohl die absoluten als auch die prozentuellen CD4-Zellzahl-Grenzwerte zur Therapieentscheidung herangezogen, bei Kindern ≥5 Jahren nur die absolute CD4-Zellzahl. Die Viruslast-Grenzwerte liegen bei allen Kindern >12 Monate bei 100.000 Kopien/mL (Tabelle 3-5) [31].

Tabelle 3-5: Indikation zur hochaktiven antiretroviralen Therapie

Alter	Klinik (CDC-Stadien)	Viruslast	CD4 Zellzahl
<1 Jahr	Alle Stadien	Alle unabhängig von der Viruslast	Alle unabhängig von der CD4-Zahl
1-≤3 Jahre	B und C	>100.000 Kopien/mL	<25% oder <1.000/μL
3-≤5 Jahre	B und C	>100.000 Kopien/mL	<20% oder <500/μL
>5 Jahre	B und C	>100.000 Kopien/mL	<350/μL

Quelle: Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. [31]  
 CD4=Cluster of Differentiation 4, CDC=Center for Disease Control and Prevention

In Anbetracht der vermutlich lebenslangen antiretroviralen Therapie, den begrenzt zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen, den möglichen Nebenwirkungen und Adhärenzproblemen ist ein vorzeitiger Einsatz effektiver Therapien bei Kindern >1 Jahr nicht generell empfohlen und der Beginn der antiretroviralen Therapie bei einer asymptomatischen HIV-Infektion mit einer geringen Viruslast und ohne Immundefekt kann abgewartet werden [2, 41]. Bei Jugendlichen hingegen sollte gemäß Leitlinien-Empfehlung ebenso wie bei Erwachsenen direkt mit einer antiretroviralen Therapie begonnen werden; allerdings wiesen Jugendliche im Vergleich zu Erwachsenen bis anhin nicht nur eine deutlich schlechtere Adhärenz und entsprechend Virussuppression auf, sondern es kam bei ihnen auch häufiger zu einem Wiederanstieg der Viruslast nach initialer Suppression. Bei Jugendlichen, die sich nicht

nur mit vielfältigen psychosozialen Problemen, sondern auch mit anderen Hindernissen konfrontiert sehen, die die Adhärenz negativ beeinflussen, sollte entsprechend vor Beginn der Therapie die Bereitschaft und Fähigkeit zur Therapieadhärenz überprüft werden [3].

Insbesondere auch vor dem Hintergrund des frühen Therapiebeginns 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 [42, 43]. 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. Bei Kindern kommt dem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufgrund der Dauer der lebenslangen Therapie bei gleichzeitig begrenzten Optionen eine besondere Bedeutung zu.

EVG/COBI/FTC/TDF wird zur Behandlung der HIV-1-Infektion 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 EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind. Mit der Zulassungserweiterung kann EVG/COBI/FTC/TDF nun auch zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg angewendet werden, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird die durch die Zulassungserweiterung abgedeckte Population der antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg betrachtet.

Die Zielpopulation für EVG/COBI/FTC/TDF sind somit antiretroviral vorbehandelte Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz

gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten.

### **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 (Kombination von 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 [44]. 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 Regel zwischen zwei und vier Jahre, untherapiert verstarben die Patienten oft innerhalb nur eines Jahres [12, 13, 45]. 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-assoziiertes 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 von Viren mit resistenzassoziierten 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 resistenzassoziierte Mutationen archiviert werden und zu einer lebenslangen Resistenz gegen die entsprechende Substanz oder auch mehrere, wenn nicht alle Substanzen einer Substanzklasse führen.

Derzeit stehen grundsätzlich folgende Substanzklassen für die antiretrovirale Therapie zur Verfügung [46]:

1. Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (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. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (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. Protease-Inhibitoren (PI) blockieren das HIV-eigene Enzym Protease, wodurch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen. Die 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 verfügbar (COBI, Ritonavir [RTV]).
4. Integrase-Inhibitoren (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:
  - CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (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 Glykoprotein (gp) 41.

Der Standard in der antiretroviralen Therapie allgemein, insbesondere aber in der Initialtherapie, besteht aus der Kombination von zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI (NRTI-Backbone) mit einer dritten Substanz entweder aus der Substanzklasse der NNRTI oder der PI geboostert mit Ritonavir (/r) oder der INI (Kombinations- oder dritter Partner) [3, 31, 32, 34-39, 41]. Während der Kombinationspartner aus einer Vielzahl verschiedener Substanzen aus unterschiedlichen Substanzklassen gewählt werden kann, und damit bei Unverträglichkeiten oder Resistenzen eine alternative Option zur Verfügung steht, ist ein NRTI-Backbone empfehlungsgemäß obligatorischer Bestandteil jeder antiretroviralen Initialtherapie und sollte auch bei der Umstellung beibehalten werden. Aufgrund dessen ist ein NRTI-Backbone bei mehr als 90% aller antiretroviral behandelten Patienten Bestandteil der Therapie (Quelle: IMS PharmaScope) – entsprechend kommt dem NRTI-Backbone eine ganz besondere Bedeutung zu. Dezidierte Angaben zu Kindern und Jugendlichen liegen nicht vor, allerdings ist aufgrund der vorliegenden Evidenz und der Leitlinien davon auszugehen, dass sich die grundsätzlichen Therapiestrategien hinsichtlich der Dreifach-Therapie zwischen den erwachsenen und der pädiatrischen respektive jugendlichen Population nicht maßgeblich unterscheiden [3, 31, 32, 41].

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 [32, 47-49]. Daher sollte vor Therapiebeginn und bei virologischem Therapieversagen eine genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte, respektive ein Tropismustest erfolgen [32]. 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 [50-63], während es unter NNRTI primär zu Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen kommt [64-75]. 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 34 Arzneimittel<sup>1</sup> (Einzelsubstanzen, Fixkombinationen oder Single-Tablet-Regime [STR]) aus fünf verschiedenen Substanzklassen für die antiretrovirale Kombinationstherapie für die Behandlung HIV-1-infizierter Patienten zugelassen (Tabelle 3-6). Für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg reduziert sich die Anzahl der zugelassenen Arzneimittel auf 27.

---

<sup>1</sup> Die NRTI Stavudin (Zerit<sup>®</sup>) und Didanosin (Videx<sup>®</sup>) wurden hier nicht mehr berücksichtigt, da sie zwar noch zugelassen und verfügbar sind, der pharmazeutische Unternehmer jedoch für beide Produkte die globale Marktrücknahme angekündigt hat.

Tabelle 3-6: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren<sup>1</sup>

<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>
Abacavir (Ziagen <sup>®</sup> ) [76, 77]	Efavirenz (Sustiva <sup>®</sup> ) [69, 70]	Atazanavir (Reyataz <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [55]	Dolutegravir (Tivicay <sup>®</sup> ) [78]	Maraviroc (Celsentri <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> [79]
Abacavir/Lamivudin (Kivexa <sup>®</sup> ) [80]	Etravirin (Intelence <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> [73-75]	Darunavir (Prezista <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [56-61]	Raltegravir (Isentress <sup>®</sup> ) [81, 82]	Enfuvirtid (Fuzeon <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> [83]
Emtricitabin (Emtriva <sup>®</sup> ) [84, 85]	Nevirapin (Viramune <sup>®</sup> ) [64, 67]	Fosamprenavir (Telzir <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [63, 86]		
Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid (Descovy <sup>®</sup> ) [87]	Nevirapin (Viramune <sup>®</sup> Retard) [65, 66, 68]	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra <sup>®</sup> ) [50-52]		
Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil (Truvada <sup>®</sup> ) [88]	Rilpivirin (Edurant <sup>®</sup> ) <sup>c</sup> [72]	Ritonavir (Norvir <sup>®</sup> ) <sup>d</sup> [89-91]		
Lamivudin (Epivir <sup>®</sup> ) [92, 93]		Tipranavir (Aptivus <sup>®</sup> ) <sup>a,b</sup> [53]		
Tenofovir-disoproxil (Viread <sup>®</sup> ) [94, 95]				
Zidovudin (Retrovir <sup>®</sup> ) [96-99]				
Zidovudin/ Lamivudin (Combivir <sup>®</sup> ) [100]				
<b>Single-Tablet-Regime (STR): 2 NRTI + NNRTI</b>				
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir-alafenamid (Odefsey <sup>®</sup> ) <sup>c</sup> [101]				
<b>STR: 2 NRTI + INI</b>				
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq <sup>®</sup> ) [102]				
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid (Genvoya <sup>®</sup> ) [103]				
<p>a: Zugelassen nur bei antiretroviral vorbehandelten Patienten</p> <p>b: Zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir<sup>®</sup>) [89-91]</p> <p>c: Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/mL</p> <p>d: Keine antiretrovirale Eigenwirkung</p> <p>HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, STR=Single-Tablet-Regime</p>				

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 patientenindividuell optimalen Therapie ist sowohl bei der Zusammenstellung der Initialtherapie als auch bei der Umstellung einer antiretroviralen Therapie von entscheidender Bedeutung. Bei der Wahl eines initialen Regimes und damit auch des initialen NRTI-Backbones sind grundsätzlich folgende Faktoren zu beachten [3, 32]:

- Substanzklasse & Profil der individuellen Substanz (Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil, potentielle Wechselwirkungen, pharmakokinetisches Profil, potentielle additive Toxizitäten)
- Virus (virologischer und immunologischer Status, Resistenzen, Korezeptor-Tropismus)
- Anamnese (Komorbiditäten, Humanes Leukozytenantigen [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 den Empfehlungen zur vorbehandelten Patientenpopulation 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 [104, 105], die wesentlichen Indikationen für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen [42, 43]; ein Hauptgrund für eine Umstellung ist eine Therapieoptimierung im Sinne einer Therapievereinfachung. Aufgrund des hohen Individualisierungsgrades bei einer Umstellung enthalten 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 [32] „[...] die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg [...]“. 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 immunologischen Versagen [106-109], Resistenzen [110-112] und schließlich

klinischer Progression zu AIDS oder Tod [113] 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 [114]. 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 [3]. 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 [104, 115, 116] – dies gilt naturgemäß insbesondere für die pädiatrische und jugendliche Population.

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 [117-123]. Nebenwirkungen gehören mit einem Anteil von 19-25% nach wie vor zu den häufigsten Gründen für Therapieumstellungen und -abbrüche, aber auch für Nicht-Adhärenz [124]. Wichtig ist dabei vor allem auch die Arzt-seitige Information, Aufklärung und Unterstützung und die intensive Betreuung und Zusammenarbeit mit dem Patienten [114] (siehe dazu auch [3] und einen Bericht zur HIV-Resistenztestung des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ des G-BA [125]). Zu den in Leitlinien empfohlenen Strategien zur 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 [3, 31, 32, 34, 36-38]. 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 [3, 31, 126]. Naturgemäß spielt die Adhärenz bei Kindern und Jugendlichen eine besondere Rolle, denn diese wird bei Kindern nur zu 70% erreicht und die Gruppe der pubertierenden Jugendlichen ist besonders problematisch: hier erreicht nur ein Drittel das Therapieziel im Sinne der Senkung und Kontrolle der Viruslast [2] und es zeigt sich in der für diese Altersgruppe besonderen Lebenssituation eine deutlich schlechtere Adhärenz mit einem hohen Risiko für ein Therapieversagen [3, 31]. Die Adhärenz wird dabei durch verschiedene Faktoren wie familiäres Umfeld, Drogen- oder Alkoholkonsum und psychische Gesundheit beeinflusst [31]. Zu den Hauptgründen für eine unzureichende Adhärenz zählen hier simples Vergessen, aber auch die bewusste Entscheidung gegen die Einnahme der Medikation [127]. Non-Adhärenz ist in der pädiatrischen HIV-Therapie ein großes Problem, auch aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von einmal täglich einzunehmenden Regimen [41]: So weisen vermutlich zwischen 20 und 40% der pädiatrischen Patienten eine Adhärenz von weniger als 95% auf [31]. Als adhärenzfördernd

gelten dabei nebenwirkungsarme und möglichst einfache, einmal tägliche Regime: dabei sollte das Kind bzw. der Jugendliche altersgemäß in die Therapieplanung miteinbezogen werden. Ebenfalls von Vorteil ist, wenn Eltern und Kind das gleiche Regime einnehmen. Zur Kontrolle der Adhärenz sind regelmäßige Bestimmungen der Plasmaspiegel sinnvoll [2, 3, 31, 41].

Neben der Adhärenz spielt auch die Persistenz, das heißt die Zeitdauer, für 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 [128, 129]. Wichtige Faktoren für eine gute Persistenz stellen das Nebenwirkungsprofil, hier insbesondere auch das Langzeitsicherheitsprofil, und eine dauerhaft hohe Wirksamkeit der Therapie dar; des Weiteren ist auch die Convenience relevant.

### **Therapeutischer Bedarf**

Derzeit sind in Deutschland 34 Arzneimittel aus fünf verschiedenen Substanzklassen zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen und verfügbar, davon 27 für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren (Tabelle 3-6) – allerdings reduziert sich die vermeintliche Breite an verfügbaren Optionen in der klinischen Praxis deutlich: So 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 (Zidovudin [AZT], Fosamprenavir [FPV]), weitere Substanzen entsprechen nicht mehr dem aktuell anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis (Efavirenz [EFV], Lopinavir/r [LPV/r], Nevirapin [NVP]) oder sind nur eingeschränkt einsetzbar: Etravirin (ETV) ist nur für vorbehandelte Patienten zugelassen und muss mit einem geboosterten PI und weiteren Substanzen kombiniert werden; Tipranavir (TPV) ist nur bei mehrfach vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit Viren, die gegen mehrere PI resistent sind und nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten zugelassen, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt. Enfuvirtid (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. Der PI RTV findet aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils ausschließlich in subtherapeutischen Dosierungen als pharmakokinetischer Booster Anwendung. Speziell für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren, für die per se weniger Produkte zugelassen sind, bleiben im Hinblick auf die genannten Einschränkungen nur wenige Therapieregime übrig, allerdings wurde gerade in den letzten Jahren eine Reihe von modernen Substanzen oder Substanzkombinationen für Jugendliche und teilweise auch Kinder zugelassen.

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 für weitere Verbesserungen, denn Umstellungen sind nach wie vor häufig notwendig – dies zeigen Analysen der Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) und der italienischen ICONA-Kohorte:

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 bis 2009 zeigt hohe Umstellungsraten für Patienten mit einer NNRTI-basierten und einer PI-basierten Therapie [104]: 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: Die Umstellungsrate im 1. Jahr lag bei 26%, nach drei Jahren war bei nahezu der Hälfte der Patienten mindestens eine Substanz des Initialregimes gewechselt worden [105]. 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%).

Ein besonderer Fokus im Hinblick auf ihre große therapeutische Bedeutung und den entsprechend hohen therapeutischen Bedarf liegt dabei auf der Klasse der NRTI, da insgesamt etwa 90% aller antiretroviral behandelten Patienten eine NRTI-haltige Therapie erhalten. Obwohl es bei den Substanzen aus der Klasse der dritten Partner in der letzten Dekade eine Reihe von Neueinführungen in den verschiedenen Substanzklassen gab, respektive mit den INI eine auch für Kinder und Jugendliche zugelassene neue Klasse hinzukam, ist dessen ungeachtet der Bedarf an neuen Therapieoptionen – insbesondere STR – hoch, da eine ganze Reihe dieser Substanzen nicht mehr empfohlen und/oder zulassungsgemäß nur eingeschränkt eingesetzt werden dürfen.

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 [130] 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.

Veröffentlichte Daten aus der deutschen ClinSurv-Kohorte (Klinische Surveillance der HIV-Krankheit) gehen ebenfalls von einer Rate von rund 10% übertragener 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 [131].

### *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 [44, 132, 133]. 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 [134, 135]. Diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zur Nicht-Infizierten häufiger (siehe auch Tabelle 3-7) und treten tendenziell früher auf [136].

Tabelle 3-7: 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) [137] 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 zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion führt. Nierenfunktionsstörungen treten bei bis zu 30% der HIV-Infizierten auf [134]. Nierenerkrankungen wie die chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD<sup>2</sup>) sind die häufigsten Komplikationen der HIV-Infektion. Insbesondere die CKD ist eine

<sup>2</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 [138]. Die Nierenfunktion wird erfasst mittels der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), der klinische Marker für eine strukturelle Nierenschädigung ist die Proteinurie

der häufigsten nicht-infektiösen Erkrankungen bei HIV-Infizierten; CKD ist assoziiert mit erhöhter Mortalität, kardiovaskulären Erkrankungen und auch dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium (End-Stage Renal Disease, ESRD). Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD wie Bluthochdruck und Diabetes sind bei HIV-positiven Patienten ebenfalls häufiger [134] und erhöhen das Risiko einer Niereninsuffizienz um das 10-fache [139]. Hinzu kommt, dass die HIV-infizierte Population immer älter wird [140] und es bei HIV-Infizierten darüber hinaus zunehmend Hinweise auf einen beschleunigten Alterungsprozess mit früher Immunoseneszenz begleitet von chronischer Inflammation gibt, die mit der Pathogenese verschiedener Erkrankungen assoziiert ist [141]. 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 [132]. 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 [134, 142, 143] – dies insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass einerseits die Nierenfunktion mit dem Alter abnimmt und andererseits die HIV-infizierten Patienten immer älter werden. Allerdings bleibt das Risiko auch für antiretroviral therapierte HIV-Infizierte im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Trotz des grundsätzlich nephroprotektiven Effekts einer antiretroviralen Therapie sind einige Substanzen, darunter Atazanavir/r (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 Vereinigten Staaten, 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 geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), bei Patienten mit normaler Nierenfunktion zu Baseline darstellt [144]. Die TDF-assoziierte Verschlechterung der Nierenfunktion wurde in vielen verschiedenen klinischen Studien und Kohorten-Daten bestätigt [145]. 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, die ebenso wie Myokard-Infarkte bei HIV-Infizierten häufig auftreten. 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 HDL (High-Density Lipoprotein)-Spiegel führt [141]. 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 [146]. 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%-Konfidenzintervall [KI]: 1.43; 1.81) höher war als bei nicht-HIV-Infizierten. Eine Querschnitts-Analyse der AGE<sub>h</sub>IV (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 [147] – eine HIV-Infektion stellt einen unabhängigen Risikofaktor für altersassoziierte Komorbiditäten dar. Ähnliche Daten gibt es aus weiteren Beobachtungskohorten in Frankreich [148] und Deutschland [149]. 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 Abacavir (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) [150]. 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 [151]. Des Weiteren zeigte sich in der D:A:D-Kohorte ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko für LPV/r, und die (heute obsoleten) antiretroviralen Substanzen Didanosin und Indinavir [150] – aber nicht für Tenofovir (TFV) [152]. 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 [153]. Mehrere Kohortenstudien fanden bei HIV-infizierten Männern und Frauen eine pathologisch verminderte Knochendichte. Es gab dabei nicht nur Hinweise für eine erhöhte Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie, sondern auch für einen gesteigerten Knochenmetabolismus [133, 153]. Mittlerweile zeigen mehrere Studien, dass das Frakturrisiko bei HIV-Infizierten erhöht zu sein scheint [153, 154]. 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 [133, 154]. Während jede antiretrovirale Initialtherapie zu einem Abfall der Knochendichte führt, scheint dieser unter TDF ausgeprägter zu sein als unter anderen NRTI: In der teilverblindeten (NRTI-Backbone war verblindet), multizentrischen unabhängigen Studie ACTG (AIDS Clinical Trials Group) 5202 zum Vergleich von FTC + TDF und ABC + Lamivudin (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 [154]. Eine aktuelle Analyse aus der großen EuroSIDA-Kohorte (prospektive Beobachtungskohorte in 35 europäischen Ländern sowie Israel und Argentinien;  $n > 22.000$  in 100 Zentren) [155] zur Erfassung der Langzeitprognose HIV-Infizierter zeigt eine Assoziation der aktuellen oder vergangenen Einnahme von TDF mit einer erhöhten Rate allgemeiner Frakturen und mit einer erhöhten Rate osteoporotischer Frakturen [156].

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. Dieser Bedarf ist entsprechend umso größer, je jünger ein Patient zu Beginn der antiretroviralen Therapie ist.

#### *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 [157]. 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 einmal täglichen (QD-)Regime signifikant höher war als unter einem zweimal täglichem (BID-)Regime (+2,9%, 95%-KI: 1,0%-4,8%,  $p < 0,003$ ) (Abbildung 2) [121]. 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 ( $p<0,027$ ).

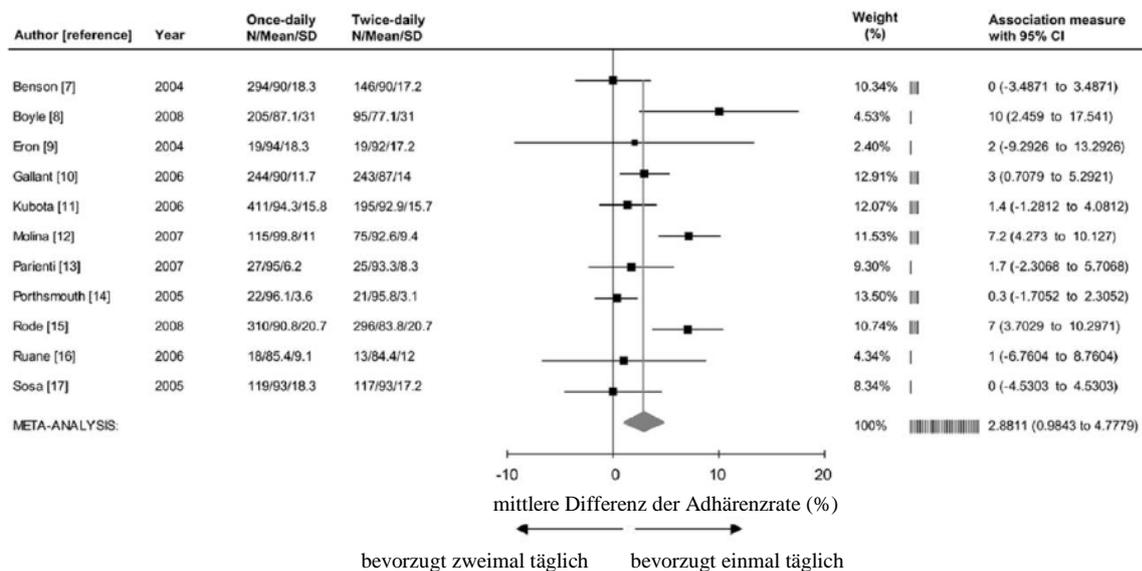


Abbildung 2: Forest Plot des Effekts einer Einmal- im Vergleich zu einer Zweimal-Gabe auf die Adhärenzrate

Quelle: Parianti et al. (2009) [121]

N=Anzahl der Patienten, SD=Standardabweichung, CI=Konfidenzintervall

In einer weiteren Meta-Analyse von Nachega et al. wurden 19 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit insgesamt 6.317 Patienten betrachtet [158]. 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 Mehrtablettenregimen 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 (Raltegravir [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 [159].

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 Gesamtheadhärenz für Patienten unter STR (85,7%) im Vergleich zu Patienten unter RAL- (73,9%), PI/r- (77,9%) oder NNRTI-basierten (79,6%) Mehrtablettenregimen ( $>2$  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 Mehrtablettenregimen, 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 [160].

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 [126]. Skwara et al. befragten Patienten, die entweder ein STR oder ein Mehrtablettenregime 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 Mehrtablettenregimen (53% vs. 22,6%,  $p < 0,005$ ), unter denen auch häufiger eine suboptimale Virussuppression beobachtet wurde, was eine verbesserte Wirksamkeit unter einem STR nahelegt [161].

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 [162].

### *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 [106-109] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [113] 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 Langzeit-Sicherheitsprofil der antiretroviralen Substanzen: 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 aufgrund ihrer großen therapeutischen Bedeutung

insbesondere bei den NRTI wichtig, da insgesamt etwa 90% aller antiretroviral behandelten Patienten einen NRTI-Backbone erhalten. Vor dem beschriebenen Hintergrund besteht hier nach wie vor ein großer Bedarf an neuen Substanzen und Kombinationen, die nicht nur eine gute Wirksamkeit und gleichzeitig günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile aufweisen, sondern darüber hinaus noch die zwingend notwendige hohe Adhärenz unterstützen.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs**

Die Kombination EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild<sup>®</sup>) ist bereits seit 2013 für HIV-infizierte Erwachsene verfügbar und wurde im Rahmen des mit der Europäischen Zulassungsbehörde vereinbarten pädiatrischen Entwicklungsplans nun auch für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten, zugelassen. Da in Deutschland für diese Population mittlerweile jedoch bereits EVG/COBI/FTC/Tenofoviralafenamid (TAF) zur Verfügung steht, das mit TAF einen TDF-basierten neuen NRTI mit erheblich verbessertem Sicherheitsprofil enthält [163], besteht für EVG/COBI/FTC/TDF im deutschen Versorgungskontext kein therapeutischer Bedarf mehr. Dieser Tatsache hat die Europäische Arzneimittelagentur bei der Erweiterung der Zulassung von EVG/COBI/FTC/TDF für jugendliche Patienten dahingehend Rechnung getragen, dass die Zulassung auf jugendliche Patienten beschränkt wurde, für die keine anderen Optionen als TDF-haltige Regime in Frage kommen. Für diese Patienten und für Patienten in anderen europäischen Länder, in denen EVG/COBI/FTC/TAF bis anhin noch nicht zur Verfügung steht, stellt EVG/COBI/FTC/TDF jedoch eine hochwirksame und gut verträgliche Therapieoption für HIV-infizierte antiretroviral vorbehandelte Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren dar; dies insbesondere auch im Hinblick auf die Adhärenz, die in dieser Altersgruppe besonders problematisch ist.

### **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.*

In den bisherigen Dossiers zu EVG/COBI/FTC/TAF, FTC/TAF und FTC/Rilpivirin (RPV)/TAF, die als Zielpopulation sowohl der Population der erwachsenen als auch die Population der jugendlichen HIV-Infizierten beinhaltet haben, wurde die Population der Jugendlichen nicht getrennt betrachtet, da die Anzahl der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren mit einer HIV-Infektion aus den vorliegenden Daten nicht genau angegeben werden kann. Dieses Vorgehen entspricht der Vorgehensweise des G-BA, der bestätigt, dass diese Angabe keine adäquate Quantifizierung der Patientenpopulation der Jugendlichen zulässt [164, 165]. Zur Ermittlung der Zielpopulation für die Berechnung der Kosten in Abschnitt 3.3 wird auf Basis der verfügbaren Angaben des RKI dennoch ein Versuch der Abschätzung der Anzahl der HIV-infizierten antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren vorgenommen, in dem Wissen, dass es sich hier um eine Unter- oder auch Überschätzung der tatsächlichen Zahlen handeln kann, insbesondere aufgrund der fehlenden Angaben speziell für die Population der antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren.

Das 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 mehr als 84.700 HIV-infizierten Patienten im Jahr 2015 waren rund 69.500 Männer (ca. 82%) und etwa 15.200 Frauen [16]. Der prozentuale Anteil der Männer an den Neuinfektionen in Deutschland war dabei mit 84% (2.700 von 3.200 HIV-Neuinfektionen) gleich zum Vorjahr [16, 30]. Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (79,1%) häufiger als bei Frauen (20,8%; keine Angaben: 0,1%; Stand: 28. September 2017). Damit lag 2016 der Anteil der Männer an den HIV-Neudiagnosen unter und der Anteil der Frauen über dem jeweiligen anteiligen Mittel der vorherigen zehn Jahre [15]. HIV-Infektionen traten 2016 in Deutschland, wie in den letzten Jahren, vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auf [15]. Ende 2013 lebten ca. 200 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren in Deutschland mit der Diagnose HIV [29]; dies entspricht einem Anteil von unter 1%. In den folgenden RKI-Berichten zur Epidemiologie von HIV wurden Kinder nicht mehr separat ausgewiesen.

### **Prävalenz**

Die Zahl der Personen, die mit einer HIV-Infektion leben, nimmt seit Mitte der 90er-Jahre kontinuierlich zu. Durch die Verfügbarkeit der hochwirksamen antiretroviralen Therapie versterben erheblich weniger Menschen an 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 [166], was sich auch in den aktuellen Zahlen des RKI zu Neuinfektionen einerseits und Todesfällen andererseits widerspiegelt [16].

In der nachfolgenden Tabelle 3-8 ist die Prävalenz von HIV/AIDS in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-8: Prävalenz von HIV/AIDS in Deutschland

	2010 [25]	2011 [26]	2012 [27, 28]	2013 [29]	2014 [30]	2015 [16]
Personen, die mit HIV/AIDS leben	~70.000 (60.000-83.000)	~73.000 (66.000-80.000)	~78.000 (66.000-91.000)	~80.000 (69.000-91.000)	>83.400 (77.000-91.200)	>84.700 (78.300-91.100)
Männer mit HIV/AIDS	~57.000 (49.000-68.000)	~59.000 (53.000-64.500)	~63.000 (53.000-74.000)	~65.000 (56.000-75.000)	>68.400 (63.200-74.700)	>69.500 (64.500-74.600)
Frauen mit HIV/AIDS	~13.000 (11.000-16.000)	~14.000 (12.700-15.200)	~14.000 (13.000-15.000)	~15.000 (12.000-17.000)	>15.100 (13.700-16.800)	>15.200 (13.900-16.800)
<b>darunter Kinder (&lt;15 Jahre)</b>	<b>~200</b>	<b>~200</b>	<b>~200</b>	<b>~200</b>	<b>nicht berichtet</b>	<b>nicht berichtet</b>
Personen mit nicht-diagnostizierter HIV-Erkrankung	nicht berichtet	~14.000 (12.000-15.000)	~14.000 (13.000-15.000)	~14.000 (10.000-17.000)	>13.200 (12.100-14.700)	>12.600 (11.300-14.100)
Gesamtzahl HIV/AIDS-Fälle seit Beginn der Epidemie	~91.000 (82.000-103.000)	~100.000 (91.000-110.000)	~94.000 (84.000-110.000)	94.847 [166]	nicht berichtet	nicht berichtet
Patienten, die mit AIDS leben	~12.000 <sup>a</sup>	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	15.750 [167]	15.984 [168]
Gesamtzahl AIDS-Fälle seit Beginn der Epidemie	~37.000 <sup>a</sup>	nicht berichtet	nicht berichtet	~29.800 [166]	30.474 [167]	30.779 [168]
Todesfälle im jeweiligen Jahr	~550	~500 (400-600)	~550 (530-580)	~550 (520-570)	480 (460-510)	460 (440-480)
Gesamtzahl Todesfälle seit Beginn der Epidemie	~29.000 (27.000-30.000)	~27.000 (25.000-30.000)	~27.000 (26.000-28.000)	~28.000 (27.000-28.000)	27.600 (26.500-28.700)	28.100 (27.000-29.200)
a: Errechnete Fälle aus 2009 und der neudiagnostizierten AIDS-Fälle aus 2010. AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus						

Das RKI schätzt, dass mit Stand Ende 2015 in Deutschland mehr als 84.700 Menschen mit einer HIV-Infektion leben. Darunter waren rund 13.000 Menschen mit nicht diagnostizierter HIV-Infektion; dieser Anteil hat sich im Vergleich zu den Vorjahren nicht wesentlich verändert. Die Zahl der Menschen, die mit AIDS leben, wurde für die Jahre 2011 bis 2013 nicht berichtet; für das Jahr 2015 ergibt nach den Angaben des RKI eine Zahl von 15.984 Menschen [16]. Im Jahr 2013 entsprach die Anzahl der Kinder bis 15 Jahre mit 200 Patienten einem Anteil 0,25% aller mit HIV lebenden Patienten in Deutschland (Tabelle 3-8); die analogen Daten für die folgenden Jahre wurden vom RKI nicht separat berichtet. Da die HIV-Infektionen in Deutschland in den letzten Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auftraten [15] und aufgrund der geringen Anzahl der Mutter-Kind-Transmissionen (21 Meldungen im Jahr 2016) [15], wird davon ausgegangen, dass der Anteil der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren unter 1% der Zielpopulation für EVG/COBI/FTC/TDF liegt.

### **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 [28]. 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 [166]. 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“ [27].

Die geschätzte Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland ist nach einem in den letzten Jahren beobachteten Plateau von knapp 3.000 Neuinfektionen pro Jahr aktuell wieder leicht gestiegen und wird für das Jahr 2015 auf etwa 3.200 geschätzt [16]. Die Gesamtzahl der HIV-Erstdiagnosen wurde für das Jahr 2014 mit 3.500 Fällen [168], für das Jahr 2015 mit 3.699 Fällen und für das Jahr 2016 mit 3.419 Fällen berichtet [15]. 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 [167]. 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 2014 [30] und 1.200 Fälle im Jahr 2015 geschätzt [16]. Die Anzahl der nicht-diagnostizierten HIV-

Infizierten liegt seit dem ersten berichteten Jahr 2011 unverändert zwischen 12.000 und 15.000 Personen.

Ergänzend wurde eine Abfrage beim RKI (SURVSTAT@RKI 2.0) zu den Neudiagnosen in den Altersgruppen, die ab 2017 für eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF in Frage kommen, durchgeführt. Dies umfasst alle Patienten, die in den Jahren von 2001<sup>3</sup> bis 2017 in den relevanten Altersgruppen neu diagnostiziert wurden und somit im Jahr 2017 zur Zielpopulation ( $\geq 12$  Jahre und  $< 18$  Jahre) zählen. Insgesamt ergibt sich hier eine Gesamtzahl von 162 Patienten. Für das Jahr 2016 wurde für die Zielpopulation eine Inzidenz von 25 Patienten angegeben [169].

In der nachfolgenden Tabelle 3-9 ist die Inzidenz von HIV/AIDS in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-9: Inzidenz von HIV/AIDS in Deutschland

	2010 [25]	2011 [26]	2012 [27, 28]	2013 [29]	2014 [30]	2015 [16]
HIV-Neuinfektionen	~3.000 (2.700-3.300)	~2.700 (2.400-3.000)	~3.400 (3.100-3.600)	~3.200 (3.000-3.400)	3.200 (3.000-3.400)	3.200 (3.000-3.400)
Männer	~2.700 (2.500-3.000)	~2.300 (2.000-2.525)	~3.000 (2.800-3.200)	~2.700 (2.600-3.000)	2.700 (2.500-2.900)	2.700 (2.500-2.900)
Frauen	~290 (260-330)	~400 (380-475)	~410 (360-500)	~460 (410-530)	460 (390-560)	500 (440-560)
HIV-Erstdiagnosen [167]	2.715	2.700	2.978	3.288	3.700 (3.600-3.900) [30]	3.900 (3.800-4.100) [16]
Männer	2.302 (84,8%)	2.269 (84,0%)	2.522 (84,7%)	2.694 (81,9%)	nicht berichtet	nicht berichtet
Frauen	402 (14,8%)	424 (15,7%)	454 (15,2%)	592 (18,0%)	nicht berichtet	nicht berichtet
<b>Jugendliche <math>\geq 12</math> Jahre und <math>&lt; 18</math> Jahre [169]</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>18</b>	<b>18</b>
HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt <sup>a</sup>	nicht berichtet	~1.000 (900-1.100)	~820 (750-890)	1.100 (1.100-1.300)	1.100 (1.000-1.200)	1.200 (1.100-1.300)
a: klinisches AIDS oder $< 200$ CD4-Zellen/mm <sup>3</sup> AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CD4=Cluster of Differentiation 4, HIV=Humanes Immundefizienzvirus						

<sup>3</sup> Für das Jahr 2000 liegen beim RKI keine Daten bezüglich der Neuinfektionen in der relevanten Altersgruppe vor.

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

Die folgende Tabelle 3-10 stellt die Zahl der HIV/AIDS-Patienten dar, die in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2015 mit antiretroviraler Therapie behandelt wurden.

Tabelle 3-10: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten in Deutschland

	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Personen, die mit HIV/AIDS leben (umfasst diagnostizierte und nicht-diagnostizierte HIV-Infektionen)	~70.000 (63.000-83.000) [25]	~73.000 (66.000-80.000) [26]	~78.000 (66.000-91.000) [27, 28]	~80.000 (69.000-91.000) [29]	>83.400 (77.000-91.200) [30]	>84.700 (78.300-91.100) [16]
Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben	nicht berichtet	nicht berichtet	~64.000 <sup>a</sup>	~66.000 <sup>a</sup>	~70.100 (64.200-77.400) [30]	72.000 (67.000 – 77.900) [16]
Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten	~50.000 [170]	~52.000 [26]	~50.000 [27, 28]	~54.000 [29]	~57.600 (54.200-61.000) [30]	60.700 (56.800-64.500) [16]
Anteil der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten an Personen, die mit HIV/AIDS leben	71,4%	71,2%	64,1%	67,5%	69,1%	71,7%
Anteil der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten an Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben	-	-	78,1%	81,8%	82,2%	84,3%
HIV-Infizierte, die auf eine antiretrovirale Therapie eingestellt werden	~5.000 <sup>b</sup>	~5.200 <sup>b</sup>	~5.000 <sup>b</sup>	~5.000 <sup>b</sup>	~5.000 <sup>b</sup>	~5.200 <sup>b</sup>
<p>a: 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.</p> <p>b: Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie [170].</p> <p>AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>						

Wie die Zahl der HIV/AIDS-Patienten ist auch die Gesamtzahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten seit 2009 bei absoluter Betrachtung deutlich gestiegen [30]: Insgesamt wurden im Jahr 2015 etwa 60.700 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. 84,3% [30] und zeigt damit einen leichten Anstieg gegenüber den berichteten Vorjahren.

Ausgehend von 84.700 Personen, die im Jahr 2015 mit HIV/AIDS leben, verbleiben somit ca. 24.000 Personen, die nicht antiretroviral behandelt werden. Da die vom RKI genannte Gesamtzahl sowohl die diagnostizierten Patienten als auch eine geschätzte Zahl von ca. 13.000 nicht-diagnostizierten und demzufolge auch nicht therapierten HIV-Infizierten umfasst, verbleiben 11.000 Personen mit bekanntem HIV-Status, die derzeit nicht antiretroviral behandelt werden. Zusammenfassend sind also etwa 13.000 unbehandelte HIV-Infizierte noch nicht diagnostiziert und eine etwas geringere Anzahl HIV-Infizierter (ca. 11.000) ist zwar diagnostiziert, wird jedoch noch nicht antiretroviral behandelt. Im Hinblick auf die HIV-infizierten Jugendlichen ist aus medizinischen Erwägungen davon auszugehen, dass alle mit einer antiretroviralen Therapie behandelt werden. Dessen ungeachtet liegen keine spezifischen Angaben oder auch nur Hinweise dazu vor, wie viele der HIV-infizierten Jugendlichen tatsächlich eine antiretrovirale Therapie erhalten.

*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 3-11: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2013 bis 2021

Jahr	HIV-Neuinfektionen (Erwachsene)	Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten (Erwachsene)	HIV-Neuinfektionen (Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren)	Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten (Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren)
2013	~3.200 (3.000-3.400) [29]	~54.000 [29]	18 [169]	162 <sup>b</sup> -200 <sup>c</sup>
2014	~3.200 (3.000-3.400) [30]	~57.600 [30]	18 [169]	162 <sup>b</sup> -200 <sup>c</sup>
2015	~3.200 (3.000-3.400) [16]	60.700 [16]	18 [169]	162 <sup>b</sup> -200 <sup>c</sup>
2016	~3.200 (3.000-3.400)	65.540 <sup>a</sup>	24 [169]	162 <sup>b</sup> -200 <sup>c</sup>
2017	~3.200 (3.000-3.400)	70.480 <sup>a</sup>	~20	162 <sup>b</sup> -200 <sup>c</sup>
2018	~3.200 (3.000-3.400)	75.520 <sup>a</sup>	~20	162 <sup>b</sup> -200 <sup>c</sup>
2019	~3.200 (3.000-3.400)	80.560 <sup>a</sup>	~20	162 <sup>b</sup> -200 <sup>c</sup>
2020	~3.200 (3.000-3.400)	85.600 <sup>a</sup>	~20	162 <sup>b</sup> -200 <sup>c</sup>
2021	~3.200 (3.000-3.400)	90.640 <sup>a</sup>	~20	162 <sup>b</sup> -200 <sup>c</sup>

a: Geschätzt auf Basis der für das jeweilige Jahr angenommenen Anzahl von Patienten, die mit einer antiretroviralen Therapie beginnen, abzüglich der angenommenen Todesfälle von 460 Patienten/Jahr [16].

b: Auf Basis der für das Jahr 2017 beim RKI abgefragten Prävalenz für Jugendliche von 162 Patienten [169]. Für das Jahr 2000 liegen beim RKI keine Daten bezüglich der Neuinfektionen in der relevanten Altersgruppe vor.

c: Auf Basis der für das Jahr 2013 vom RKI angegebenen Prävalenz für Jugendliche von 200 Patienten (Tabelle 3-8).

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RKI: Robert Koch-Institut

Bei der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren handelt es sich um eine Population, die zwar grundsätzlich durch Neuinfektionen im genannten Alter anwächst, jedoch auch um die älter werdenden ( $\geq 18$  Jahre) Jugendlichen reduziert wird; hinzu kommt, dass die Anzahl der Neuinfektionen extrem gering ist und es keinen Anhaltspunkt dafür gibt, dass diese zunimmt. Die verfügbaren Angaben des RKI aus den Jahren 2010-2013 [25-29] nennen konstant eine Anzahl von etwa 200 Kindern (<15 Jahre) in Deutschland, die mit HIV-1 infiziert sind (Tabelle 3-8). Die Abfrage beim RKI ergab für das Jahr 2017 eine Zielpopulation von 162 Patienten in Deutschland, die theoretisch für eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF in Frage kommen [169]. Für die folgenden Berechnungen wird entsprechend die Anzahl von 162 Patienten als Untergrenze und die Zahl von 200 Patienten als Obergrenze angenommen. Für die Entwicklung in den kommenden Jahren wird nicht davon ausgegangen, dass sich diese Zahlen maßgeblich ändern.

Nach den Angaben des RKI wurden für die Jahre 2012 bis 2015 insgesamt ca. 3.400 beziehungsweise 3.200 HIV-Neuinfektionen gemeldet [16, 28-30]. Der Schätzung des RKI zufolge leben außerdem im Jahr 2015 ca. 13.000 Personen in Deutschland, die mit HIV infiziert, aber noch nicht diagnostiziert sind [16]. Einerseits werden neben den jährlichen direkt diagnostizierten Neuinfektionen auch aus dieser Personengruppe in den nächsten Jahren neudiagnostizierte HIV-Infektionen gemeldet werden; andererseits ist davon auszugehen, dass es im Sinne des „Treatment as Prevention“-Ansatzes aufgrund der zunehmenden Therapie-Abdeckung schleichend zu weniger Neuinfektionen kommt. Insgesamt wird daher angenommen, 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 maximal leicht zunimmt.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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>
EVG/COBI/FTC/TDF wird zur Behandlung der HIV-1-Infektion von Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von $\geq 35$ kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten.	115-141 <sup>a</sup>	101-123 <sup>a</sup>
<p>a: Annahmen für das Jahr 2017 zur Berechnung der maximalen Spanne der Zielpopulation: alle Patienten der Zielpopulation sind vorbehandelte Patienten – entsprechend wechseln alle Patienten ihre antiretrovirale Therapie.</p> <p>COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, TDF=Tenofovirdisoproxil</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 bereits beschrieben liegt zuletzt für das Jahr 2013 eine Angabe des RKI vor, die für Deutschland eine Zahl von 200 HIV-infizierten Kindern (<15 Jahre) nennt [29]. Die Abfrage der Inzidenz bei RKI hat für das Jahr 2017 eine mögliche Zielpopulation von 162 HIV-infizierten Jugendlichen ergeben, die theoretisch für eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF in Frage kommt [169]. Für die folgenden Berechnungen wird in Ermangelung genauerer Angaben als Annäherung die Zahl von 162 Patienten als Untergrenze und die Angabe des RKI von 200 Patienten als Obergrenze angenommen. Aus medizinischen Erwägungen ist davon auszugehen, dass alle HIV-infizierten Jugendlichen mit einer antiretroviralen Therapie behandelt werden. Dessen ungeachtet liegen keine spezifischen Angaben oder auch nur Hinweise dazu vor, wie viele der HIV-infizierten Jugendlichen tatsächlich eine antiretrovirale Therapie erhalten. Im Folgenden wird zur Abbildung der möglichen Maximalvarianten daher

davon ausgegangen, dass alle Jugendlichen vorbehandelt sind. So ergibt sich eine Spanne, über die die Population vor dem Hintergrund der fehlenden Angaben bestmöglich dargestellt werden kann. Entsprechend wird in allen folgenden Berechnungen der Zielpopulation die Annahme getroffen, dass alle 162-200 Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren vorbehandelt sind.

Vor Behandlungsbeginn und bei einem Therapiewechsel aufgrund von virologischem Versagen sollte ein genotypischer Resistenztest erfolgen, um die adäquate Berücksichtigung von Primärresistenzen und erworbenen Resistenzen und damit die virologische Wirksamkeit der gewählten Therapie sicherzustellen [32]. Entsprechend sollte eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF nur bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht  $\geq 35$  kg angewendet werden, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten. Aufgrund von Primärresistenzen oder erworbenen Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF ist somit die Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF für einige Patienten nicht geeignet. Auch hinsichtlich der Resistenzen liegen keine spezifischen Daten zu Jugendlichen vor, so dass hier von den vorliegenden Daten zu HIV-Infizierten generell ausgegangen werden muss.

### **Resistenzen**

Zur Ermittlung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten, die erworbene Resistenzen gegen die Klasse der INI und NRTI aufweisen, werden Real-Life-Daten zur Prävalenz von resistenzassoziierten Mutationen herangezogen.

#### *Erworbene Resistenzen gegen INI*

Zur Ermittlung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten mit erworbenen Resistenzen gegen die Klasse der INI liegen Daten zu RAL, EVG und Dolutegravir (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 [171]. In der STARTMRK-Studie lag die Rate an Resistenzmutationen gegenüber RAL bei nicht-vorbehandelten Patienten bei ca. 1,4% [172]. Auch wenn davon auszugehen ist, dass der Anteil stark vorbehandelter Patienten an allen vorbehandelten Patienten und insbesondere bei Kindern und auch Jugendlichen 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. Es wird davon ausgegangen, dass diese Patienten aufgrund der breiten Kreuzresistenz zwischen RAL und EVG nicht auf EVG umgestellt werden können. Bezogen auf 162, respektive 200 Patienten, die 2017 voraussichtlich die Therapie wechseln, dürften entsprechend acht, respektive zehn Patienten auf Grund von Resistenzen gegenüber RAL nicht mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelt werden.

Für Daten zu Resistenzen gegenüber EVG bei virologisch supprimierten Patienten werden zusätzlich zu den 6,6% [171] die Zulassungsstudien zu EVG/COBI/FTC/TDF herangezogen: Hier konnten bei virologisch supprimierten Patienten nach Umstellung von PI/r-basierten und NNRTI-basierten Regimen keine unter Therapie entstandene Resistenzmutationen festgestellt werden [173]. Entsprechend des Vorgehens bei RAL wird somit davon ausgegangen, dass eine Resistenz gegen EVG bei etwa 3,4% der Patienten vorliegt. Bezogen auf 162, respektive 200 Patienten, die 2017 voraussichtlich die Therapie wechseln, dürften entsprechend sechs, respektive sieben Patienten auf Grund von Resistenzen gegenüber EVG nicht mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelt werden.

Gemäß der Fachinformation zu DTG kam es in den Studien bei ca. 2,6% der Patienten zu einer Resistenzentwicklung [78]. 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. Bezogen auf 162, respektive 200 Patienten, die 2017 voraussichtlich die Therapie wechseln, dürften entsprechend vier, respektive fünf Patienten auf Grund von Resistenzen gegenüber DTG nicht mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelt werden.

#### *Erworbene Resistenzen gegen NRTI*

FTC selektiert für die M184V-Mutation, TDF selektiert für die K65R-Mutation. Vor diesem Hintergrund werden Daten zur Prävalenz dieser Signaturmutationen 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) [174]. 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) [175]. Gemäß aktueller Angaben aus einer Frankfurter Kohorte von Reinheimer et al. liegt die Prävalenz der K65R-Mutation bezogen auf das Jahr 2012 bei nur mehr 0,2% [176].

Gewichtet man die Prävalenzen aus den Datensätzen entsprechend der Fallzahl und extrapoliert die Prävalenzentwicklung auf das Jahr 2016, ergeben sich folgende geschätzte Prävalenzen für das Jahr 2017: 10,16% für die M184V (FTC) und 1,14% für die K65R (TDF). Bezogen auf 162, respektive 200 Patienten, die 2017 voraussichtlich die Therapie wechseln, dürften entsprechend 18, respektive 23 Patienten (11,3%) nicht mit EVG/COBI/FTC/TDF 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.

### **Nierenfunktion**

Eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF sollte bei Patienten mit einer eGFR unterhalb von 70 mL/min nicht eingeleitet werden. Auch zur Nierenfunktion liegen keine spezifischen Daten zu Jugendlichen vor, so dass auch hinsichtlich dieses Parameters auf Daten zu HIV-Infizierten zurückgegriffen wird. Zur Abschätzung der Patientenzahl wurden die Daten der D:A:D-Kohorte, einer prospektiven Kohorten-Kollaboration von >49.000 HIV-Infizierten aus 11 Kohorten in Europa, Australien und den Vereinigten Staaten herangezogen: Laut einer aktuellen Studie liegt der Baseline eGFR-Wert bei 35.192 analysierten HIV-positiven Personen bei 1.105 Patienten zwischen 30,1-60 mL/min, bei 8.030 Patienten zwischen 60,1-90 mL/min und bei 26.057 Patienten bei >90 mL/min [177]. Eingeschlossen wurden sowohl nicht-vorbehandelte als auch antiretroviral vorbehandelte HIV-Infizierte; es wird davon ausgegangen, dass die Verteilung der Baseline eGFR-Werte in beiden Gruppen gleich ist. Unter der Annahme, dass sich die Patientenzahlen in dem Bereich zwischen 60,1-90 mL/min entsprechend der Gesamtverteilung exponentiell verteilen, ergibt sich eine Patientenzahl von  $\approx 1.340$  Patienten zwischen 60-70 mL/min, eine Patientenzahl von  $\approx 2.680$  mit einer Baseline-eGFR zwischen 70-80 mL/min und  $\approx 4.020$  Patienten zwischen 80-90 mL/min. Demzufolge haben von den 35.192 analysierten HIV-Patienten in dieser Studie 32.757 (93,1%) eine eGFR von >70 mL/min, d. h. 6,9% kommen nicht für eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF in Frage. Bezogen auf 162, respektive 200 Patienten, die 2017 voraussichtlich die Therapie wechseln, dürften entsprechend elf, respektive 14 Patienten nicht mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelt werden. Da die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter abnimmt, ist davon auszugehen, dass es sich hierbei eher um eine Überschätzung der Patientenzahl handelt.

In Hinblick auf die Patienten, bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten, liegen keine belastbaren Angaben vor und es kann keine Aussage getroffen werden, wie viele Patienten davon betroffen sind. Generell sind die bisher angegebenen Patientenzahlen in der für dieses Dossier relevanten Population extrem niedrig und die Herleitung mit großen Unsicherheiten behaftet. Eine weitere Konkretisierung einer Subpopulation auf dieser Basis ist per se nicht belastbar möglich.

Zur Darstellung der maximalen Spanne der Zielpopulation und der nachfolgenden Therapiekosten wird die Annahme getroffen, dass alle Patienten derartige Toxizitäten aufweisen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich hier aufgrund der erheblichen Unsicherheiten zwar um eine deutliche Überschätzung der Angaben handelt, eine weitere Näherung jedoch aus den beschriebenen Gründen nicht möglich ist.

Legt man 71.405.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2016 (Stand Juli 2017) gesetzlich krankenversichert waren [178], und eine Bevölkerungszahl von 81.600.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2016 zugrunde [179], ergibt sich ein Anteil von ca. 87,5% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

Tabelle 3-13: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>	
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln <sup>a</sup>	162-200
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen sowie eine eGFR $\geq$ 70 mL/min aufweisen.  (Resistenzen gegen INI und NRTI: 4,9% [RAL]/3,4% [EVG]/2,6% [DTG]/11,3% [TDF, FTC])  (Anteil der Patienten mit einer eGFR <70 mL/min: 6,9%)	115-141
Anzahl der GKV-Patienten (87,5%), die die Therapie wechseln und die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen sowie eine eGFR $\geq$ 70 mL/min aufweisen.	101-123
<p>a: Annahmen für das Jahr 2017 zur Berechnung der maximalen Spanne der Zielpopulation: alle Patienten der Zielpopulation sind vorbehandelte Patienten – entsprechend wechseln alle Patienten ihre antiretrovirale Therapie.</p> <p>COBI=Cobicistat, 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</p>	

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nicht zutreffend			
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Für EVG/COBI/FTC/TDF wird in der hier relevanten Zielpopulation kein Zusatznutzen beansprucht.

### **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 [3, 31, 32, 34-39, 41] und ausgewählter Sekundärliteratur [17] 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 Daten zur Resistenz wurden der RESINA-Studie [48], der Serokonverter-Studie [49] sowie weiteren Veröffentlichungen [174-176] sowie den jeweiligen Zulassungsstudien [172] und Fachinformationen [78, 171, 173] entnommen. Die Angaben zu den eGFR-Werten (Angabe: berechnete CrCl [Kreatinin-Clearance]) stammen aus einer Präsentation zur D:A:D-Studie [177].

### 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] Niehues T. 21. Antiretrovirale Therapie bei Kindern. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [3] 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. July 2016.
- [4] 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.
- [5] Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. Nature. 1989 Mar 16;338(6212):251-3.
- [6] Pantaleo G, Fauci AS. Tracking HIV during disease progression. Current opinion in immunology. 1994 Aug;6(4):600-4.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Lawn SD. AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. J Infect. 2004 Jan;48(1):1-12.
- [13] 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.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection – United States, 2014. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recommendations and Reports. 2014;Vol. 63.
- [15] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 39. 28. September 2017.
- [16] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 14. November 2016.

- [17] Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2014/2015. Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Haberl A. 17. HIV und Frauen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [24] Rosin C, Elzi L, Thurnheer C, Fehr J, Cavassini M, Calmy A, et al. Gender inequalities in the response to combination antiretroviral therapy over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2015 May;16(5):319-25.
- [25] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 46. 22. November 2010.
- [26] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 46. 21. November 2011.
- [27] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47. 26. November 2012.
- [28] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 11. November 2013.
- [29] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 44. 3. November 2014.
- [30] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 9. November 2015.
- [31] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Klassifikation: S1. Version 03\_2013 vom 17. März 2013.
- [32] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11. Dezember 2015.
- [33] Wolf E, Braun P. 8. Resistenzen und Tropismus. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [34] Waters L, Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, Churchill D, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy (2016 interim update). 2016.
- [35] Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2016 Jul 12;316(2):191-210.
- [36] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 8.2. 2017.

- [37] 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. 22 Novembre 2016.
- [38] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. 2017.
- [39] 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 infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017). 2017.
- [40] 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.
- [41] Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services. 2017.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet*. 2010 Jul 3;376(9734):49-62.
- [45] 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.
- [46] Hoffmann C. 6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer 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.
- [50] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Mai 2017.
- [51] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Mai 2017.
- [52] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Mai 2017.

- [53] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [54] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Tipranavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [55] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 100 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Dezember 2016.
- [56] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [57] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [58] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [59] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 150 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [60] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [61] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 75 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [62] Roche Registration Limited. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: November 2016.
- [63] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2016.
- [64] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [65] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [66] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 100 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [67] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [68] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [69] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [70] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [71] Gilead Sciences Intl Limited. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [72] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Rilpivirin). Stand der Information: Juli 2016.
- [73] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Januar 2016.
- [74] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 25 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Januar 2016.
- [75] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 100 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Januar 2016.

- [76] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [77] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [78] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [79] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: Juli 2017.
- [80] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [81] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [82] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 600 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [83] Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: Dezember 2015.
- [84] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.
- [85] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.
- [86] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2016.
- [87] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Descovy 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Juli 2017.
- [88] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [89] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: Juni. 2017.
- [90] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [91] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [92] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [93] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [94] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [95] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [96] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [97] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen (Zidovudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [98] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Juli 2016.

- [99] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: September 2012.
- [100] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [101] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Juli 2017.
- [102] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Januar 2017.
- [103] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Juli 2017.
- [104] 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.
- [105] 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 Toward Individualized Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Mar 1;71(3):263-71.
- [106] 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.
- [107] 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.
- [108] 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.
- [109] 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.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] 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.

- [113] 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.
- [114] Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS patient care and STDs*. 2003 Apr;17(4):169-77.
- [115] 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.
- [116] 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.
- [117] Airoldi 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.
- [118] 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.
- [119] 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.
- [120] 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.
- [121] 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.
- [122] 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.
- [123] 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.
- [124] 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.
- [125] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 6. Mai 2004.
- [126] 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.
- [127] MacDonell K, Naar-King S, Huszti H, Belzer M. Barriers to medication adherence in behaviorally and perinatally infected youth living with HIV. *AIDS and behavior*. 2013 Jan;17(1):86-93.
- [128] Benzie AA, Bansi 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.

- [129] 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.
- [130] Yang WL, Kouyos R, Scherrer AU, Boni J, Shah C, Yerly S, et al. Assessing the Paradox Between Transmitted and Acquired HIV Type 1 Drug Resistance Mutations in the Swiss HIV Cohort Study From 1998 to 2012. *J Infect Dis*. 2015 Jul 1;212(1):28-38.
- [131] Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G, Schülter E, Stellbrink HJ, Noah C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS One*. 2014;9(8):e104474.
- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] 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.
- [135] 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.
- [136] 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.
- [137] 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.
- [138] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 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.
- [139] Rieke A. 24. HIV und Niere. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [140] Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *The Lancet Infectious diseases*. 2015 Jul;15(7):810-8.
- [141] 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.
- [142] Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Advances in chronic kidney disease*. 2010 Jan;17(1):26-35.
- [143] New York State Department of Health AIDS Institute. *Kidney Disease in HIV-infected Patients*. 2012.
- [144] 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.
- [145] Buhk T, Spinner C. 7. Management von Nebenwirkungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.

- [146] 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.
- [147] 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.
- [148] 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.
- [149] 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.
- [150] 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.
- [151] 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.
- [152] Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):318-30.
- [153] Venhoff N, Walker UA. 31. HIV, Rheumatische Erkrankungen und ossäre Komplikationen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [154] 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.
- [155] Centre of Excellence for Health Immunity and Infections. The EuroSIDA study. 2017. URL: <http://www.chip.dk/Ongoing-Studies/EuroSIDA/About> (aufgerufen am: 09.10.2017).
- [156] Borges AH, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Stellbrink H-J, Uzdaviniene V, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large European HIV Cohort. Abstract Number: 46. CROI 2016.
- [157] 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.
- [158] 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.
- [159] 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.
- [160] 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.

- [161] 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.
- [162] Astuti N, Maggiolo F. Single-Tablet Regimens in HIV Therapy. *Infect Dis Ther*. 2014 Jun;3(1):1-17.
- [163] European Medicines Agency. Assessment report: Genvoya. International non-proprietary name: elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide. Procedure No: EMEA/H/C/004042/0000. 2015.
- [164] 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.
- [165] 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.
- [166] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 26. 30. Juni 2014.
- [167] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 27. 6. Juli 2015.
- [168] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 38. 26. September 2016.
- [169] Robert Koch-Institut. SURVSTAT@RKI 2.0 – HIV-Inzidenzen bei Jugendlichen in Deutschland. 2017. URL: <https://survstat.rki.de/> (aufgerufen am: 11.09.2017).
- [170] 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.
- [171] Gilead Sciences International Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vitekta 85 mg Filmpillen (Elvitegravir). Stand der Information: März 2016.
- [172] 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.
- [173] Gilead Sciences International Ltd. Produktinformation Stribild. Stand der Information: Oktober 2017.
- [174] 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.
- [175] 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.
- [176] Reinheimer C, Wesner A, Keppler OT, Doerr HW, Herrmann E, Stürmer M, et al. Prevalence of K65R in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate: recommendations based on the Frankfurt HIV Cohort Study Resistance Database (FHCS-RD). *Medical microbiology and immunology*. 2016 Jan 8.

- [177] 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. CROI 2013.
- [178] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF17 Bund. Stand: Juli 2017.
- [179] Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2016.

### 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 3-15 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.*

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Individuelle antiretrovirale Therapie	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	Patientenindividuell unterschiedlich	Kontinuierlich	365
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. HIV=Humanes Immundefizienzvirus				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

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 für das zu bewertende Arzneimittel wurden der Fachinformation entnommen [2].

Entsprechend der Vorgehensweise des G-BA soll die größtmögliche Spanne für die Therapiekosten dargestellt werden. Da die zVT für EVG/COBI/FTC/TDF 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. 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 [3-9]. Hierzu wird sowohl das kostengünstigste als auch das teuerste Regime aller zugelassenen und auf dem deutschen Markt verfügbaren Arzneimittel (Tabelle 3-6) dargestellt.

Für antiretroviral vorbehandelte Patienten mit  $\geq 40$  kg Körpergewicht ergibt sich die Untergrenze der Spanne aus der Kombination des NRTI-Backbones FTC/TDF mit dem dritten Partner EFV<sup>4</sup>, die Obergrenze aus der Kombination des NRTI-Backbones FTC/TAF mit dem dritten Partner DTG aus der Klasse der INI. Zur vereinfachten Bestimmung der Dosierung für gewichtsabhängige Arzneimittel (EFV und DTG) im Rahmen der individuellen antiretroviralen Therapie wird für alle Berechnungen in Abschnitt 3.3 von einem Patienten mit  $\geq 40$  kg Körpergewicht ausgegangen. Dies basiert auf dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) nachdem Jugendliche bereits mit 12 Jahren im Mittel ein Körpergewicht von über 40 kg aufweisen [11].

---

<sup>4</sup> Medicopharm ist aktuell der günstigste Anbieter für EFV, jedoch liegt hierzu keine aktuelle Fachinformation vor. Stattdessen wird für den Behandlungsmodus und alle weiteren benötigten Informationen die Fachinformation von Sustiva herangezogen [10].

Tabelle 3-16: Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten – beispielhafte Auswahl<sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der maximalen Spanne <sup>a</sup>				
Efavirenz <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich je eine Filmtablette (2x365 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>a: Beispielhafte Darstellung des jeweils günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit <math>\geq 40</math> kg Körpergewicht.</p> <p>b: Medicopharm ist aktuell der günstigste Anbieter für Efavirenz, jedoch liegt hierzu keine aktuelle Fachinformation vor. Stattdessen wird für den Behandlungsmodus und alle weiteren benötigten Informationen die Fachinformation von Sustiva herangezogen [10].</p> <p>HIV=Humanes Immundefizienzvirus</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 für die zVT wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [10, 12, 13].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Individuelle antiretrovirale Therapie	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	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>HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ 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 – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der maximalen Spanne <sup>a</sup>				
Efavirenz <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) 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
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 200 mg + 245 mg (495 mg)	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
<p>a: Beispielhafte Darstellung des jeweils günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit <math>\geq 40</math> kg Körpergewicht.</p> <p>b: Medicopharm ist aktuell der günstigste Anbieter für EFV, jedoch liegt hierzu keine aktuelle Fachinformation vor. Stattdessen wird für den Behandlungsmodus und alle weiteren benötigten Informationen die Fachinformation von Sustiva herangezogen [10].</p> <p>DDD=Defined Daily Dose, EFV=Efavirenz, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 zu den DDD wurden der amtlichen Auflistung der DDD des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) entnommen [14].

Die offiziellen DDD-Angaben entsprechen der Dosierung der einzelnen Wirkstoffe, wie sie in der Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel angegeben sind [10, 12, 13].

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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>a</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	1-Monatspackung: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (STRIBILD 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten 30 Stück): 1.174,09 €	(Rabatte: 1,77 € + 64,40 €)  1.107,92 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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>a</sup>
	3-Monatspackung: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (STRIBILD 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.440,06 €	(Rabatte: 1,77 € + 193,19 €)  3.245,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der maximalen Spanne <sup>b</sup>		
Efavirenz <sup>c</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung: Efavirenz (Efavirenz Medicopharm <sup>c</sup> 600 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 642,50 €	(Rabatte: 1,77 €)  640,73 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	(Rabatte: 1,77 € + 136,92 € + 52,98 €)  2.263,18 €
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung: Dolutegravir (TIVICAY 50 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.134,88 €	(Rabatte: 1,77 €)  2.133,11 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	(Rabatte: 1,77 € + 136,92 € + 52,98 €)  2.263,18 €
<p>a: Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.</p> <p>b: Beispielhafte Darstellung des jeweils günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit <math>\geq 40</math> kg Körpergewicht.</p> <p>c: Medicopharm ist aktuell der günstigste Anbieter für EFV, jedoch liegt hierzu keine aktuelle Fachinformation vor. Stattdessen wird für den Behandlungsmodus und alle weiteren benötigten Informationen die Fachinformation von Sustiva herangezogen [10].</p> <p>EFV=Efavirenz, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-19 beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15. September 2017 bzw. 1. Oktober 2017 [15]. Die jeweiligen Abschläge wurden ebenfalls den Einträgen in der Lauer-Taxe entnommen. Bei den Rabatten kann im Falle zusätzlich zu den gesetzlichen Rabatten (Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch [SGB] V [16]; Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V [17]) auch ein Preismoratorium nach § 130a, Abs. 3a SGB V enthalten sein [16].

### 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 3-20 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 3-20: 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)	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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der maximalen Spanne <sup>a</sup>				
Efavirenz <sup>b</sup> + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
<p>a: Beispielhafte Darstellung des jeweils günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit <math>\geq 40</math> kg Körpergewicht.</p> <p>b: Medicopharm ist aktuell der günstigste Anbieter für EFV, jedoch liegt hierzu keine aktuelle Fachinformation vor. Stattdessen wird für den Behandlungsmodus und alle weiteren benötigten Informationen die Fachinformation von Sustiva herangezogen [10].</p> <p>EFV=Efavirenz, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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, 18-20]. 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].

Es bestehen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [2, 10, 12, 13]. Somit sind weitere hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Keine	-
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es 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, 10, 12, 13]. Somit sind hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-12 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (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 3-22: 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)	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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der maximalen Spanne <sup>a</sup>				
Efavirenz <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
<p>a: Beispielhafte Darstellung des jeweils günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit <math>\geq 40</math> kg Körpergewicht.</p> <p>b: Medicopharm ist aktuell der günstigste Anbieter für Efavirenz, jedoch liegt hierzu keine aktuelle Fachinformation vor. Stattdessen wird für den Behandlungsmodus und alle weiteren benötigten Informationen die Fachinformation von Sustiva herangezogen [10].</p> <p>GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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

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

für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14) 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 3-23: 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)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	13.160,68 €	1.329.228,68 € - 1.618.763,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – maximale Spanne			
Individuelle antiretrovirale Therapie	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	11.776,97 € - 17.829,40 €	1.189.473,97 € - 2.193.016,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der maximalen Spanne <sup>c</sup>			
Efavirenz <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	2.598,52 € + 9.178,45 € <u>11.776,97 €</u>	1.189.473,97 € - 1.448.567,31 €
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	8.650,95 € + 9.178,45 € <u>17.829,40 €</u>	1.800.769,40 € - 2.193.016,20 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14 dargestellte Zielpopulation beziehungsweise Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.</p> <p>c: Beispielhafte Darstellung des jeweils günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit <math>\geq 40</math> kg Körpergewicht.</p> <p>d: Medicopharm ist aktuell der günstigste Anbieter für EFV, jedoch liegt hierzu keine aktuelle Fachinformation vor. Stattdessen wird für den Behandlungsmodus und alle weiteren benötigten Informationen die Fachinformation von Sustiva herangezogen [10].</p> <p>GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, EFV=Efavirenz, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>			

### 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/TDF und ihr Einfluss auf die Versorgungsanteile dargestellt:

*Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin (UroXatral<sup>®</sup> [21] 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 (CYP3A4) metabolisiert, weshalb eine Kombination mit CYP3A Inhibitoren, wie COBI kontraindiziert ist.

Alternativ stehen andere Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten, wie beispielsweise Tamsulosin (Omnicep<sup>®</sup> [22] und andere) mit gleicher Indikationsstellung zur Verfügung.

*Antiarrhythmika: Amiodaron (Cordarex<sup>®</sup> [23] und andere), Chinidin (Cordichin<sup>®</sup> [24])*

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 CYP3A, wie durch COBI, 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 COBI 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> [25] 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 CYP3A4 und darf daher nicht mit COBI 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> [26] und andere), Phenobarbital (Luminal<sup>®</sup> [27] und andere), Phenytoin (Phenydan<sup>®</sup> [28] 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 CYP3A4, weshalb eine gleichzeitige Verabreichung mit COBI zu einem Abfall der COBI -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> [29] 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> [30] 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 CYP3A-Systems metabolisiert und darf daher nicht zusammen mit COBI 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> [31] 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 CYP3A-Systems, wie durch COBI, 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® [31]) zur Verfügung. Die klinische Relevanz, respektive Häufigkeit ist aber aufgrund der geringen Zahl neurochirurgischer Eingriffe gering.

*Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin (Eremfat® [32] und andere)*

Rifampicin wird eingesetzt zur Kombinationstherapie der Tuberkulose sowie je nach Darreichungsform auch zur Kombinationsbehandlung bei Lepra und Buruli ulcer sowie zur Therapie von Infektionen mit sensiblen „atypischen“ Mykobakterien und zur Meningokokken-Meningitis-Prophylaxe. Rifampicin ein starker Induktor von CYP3A4 und kann daher aufgrund eines potentiellen Verlustes der Wirksamkeit von COBI sowie der Induktion des Abbaus von EVG nicht mit diesem zusammen eingesetzt werden.

Alternativ und von Leitlinien bevorzugt steht Rifabutin (Mycobutin® [33]) 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® [34], und andere)*

Ergotaminpräparate werden heute aufgrund ihrer hohen Toxizität nur noch selten klinisch angewandt. Ergotamin (Ergo-Kranit® [34]) 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/TDF 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®)*

Cisaprid ist aufgrund des Einflusses auf das Reizleitungssystem des Herzens mit dem Risiko einer klinisch signifikanten Verlängerung des QT-Intervalls (Abschnitt des Elektrokardiogramms zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes und dem Ende der T-Welle) und konsekutiver maligner ventrikulärer Arrhythmien nicht mehr im Handel.

*Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (Hypericum perforatum) (Neuroplant® [35] 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 CYP3A4 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® [36] 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/TDF im Indikationsbereich nicht möglich.

*HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin (Lovastatin-ratiopharm® [37] und andere), Simvastatin (Zocor® [38] 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 CYP3A4 metabolisiert, weshalb eine Kombination mit COBI 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® protect [39] und andere) oder Fluvastatin (Locol® [40] und andere), mit geringerem Empfehlungsgrad auch Pitavastatin in der gleichen Indikation zur Verfügung.

*Neuroleptika: Pimozid (Orap® [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 CYP3A-Hemmstoffen wie COBI führt zur erheblichen Erhöhung der Pimozid-Plasmaspiegel und damit zum Risiko der oben genannten 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® [41])*

Sildenafil wird in hohen therapeutischen Dosen als Phosphodiesterasehemmstoff zur Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) eingesetzt. Sildenafil wird wesentlich über das CYP3A4 verstoffwechselt, weshalb eine Kombination mit COBI 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® [42]]) für die orale Therapie oder auch andere Therapiestrategien, wie Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan [Tracleer® [43]), Ambrisentan [Volibris® [44]]) oder auch intravenöse und inhalative Behandlungsformen (Epoprostenol) zur Verfügung.

*Sedativa/Hypnotika: oral verabreichtes Midazolam (Dormicum® [45] 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 CYP3A-System hydroxyliert. Eine Inhibition dieses Systems durch COBI 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.

Im Hinblick auf die Patienten, die die Therapie abbrechen, liegen für antiretroviral vorbehandelte jugendliche Patienten keine Daten vor und es wird von 1% der Patienten ausgegangen.

Tabelle 3-24: Reduktion der Patientenpopulation durch Therapieabbrüche

Bezeichnung der Patientenpopulation	Patientenpopulation (Anzahl)
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln	101-123 <sup>a</sup>
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und die die Therapie nicht abbrechen (geschätzte Abbruchrate: 1%)	100-122 <sup>a</sup>

a: Annahmen für das Jahr 2017 zur Berechnung der maximalen Spanne der Zielpopulation: alle Patienten der Zielpopulation sind vorbehandelte Patienten – entsprechend wechseln alle Patienten ihre antiretrovirale Therapie.

Aufgrund der im Abschnitt zum therapeutischen Bedarf beschriebenen Sachlage und der Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF, das mit TAF einen TDF-basierten neuen NRTI mit erheblich verbessertem Sicherheitsprofil enthält [46], ist nicht davon auszugehen, dass EVG/COBI/FTC/TDF in der Population der jugendlichen Patienten eingesetzt wird.

*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.*

Aufgrund der im Abschnitt zum therapeutischen Bedarf beschriebenen Sachlage und der Verfügbarkeit von EVG/COBI/FTC/TAF, das mit TAF einen TDF-basierten neuen NRTI mit erheblich verbessertem Sicherheitsprofil enthält [46], ist nicht davon auszugehen, dass EVG/COBI/FTC/TDF in der Population der jugendlichen Patienten eingesetzt wird. Demzufolge reduzieren sich die GKV-relevanten Kosten für antiretroviral vorbehandelte jugendliche Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg auf 0 € im Jahr 2017.

### 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. September 2017 bzw. 1. Oktober 2017) entnommen [15]. Informationen zu den zusätzlichen GKV-Leistungen sowie zu den Dosierungen beruhen auf den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel<sup>5</sup> [2, 10, 12, 13]. Die Angaben zu den DDD stammen aus der amtlichen Auflistung des WIdO [14].

---

<sup>5</sup> Für Efavirenz Medicopharm 600 mg steht keine Fachinformation zur Verfügung ([www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)). Aus diesem Grund wurde zur Informationsbeschaffung die Fachinformation von Sustiva 600 mg verwendet.

### 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. Klassifikation: S2k. Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11. Dezember 2015.
- [2] Gilead Sciences International Ltd. Produktinformation Stribild. Stand der Information: Oktober 2017.
- [3] 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/Tenofoviralafenamid. 5. Januar 2017.
- [4] 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.
- [5] 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/Tenofoviralafenamid. 16. Juni 2016.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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/Tenofoviralafenamid. 3. November 2016.
- [10] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [11] Stolzenberg H, Kahl H, Bergmann KE. Körpermaße bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitsveys (KiGGS). Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2007 May-Jun;50(5-6):659-69.

- [12] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [13] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [14] Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017.
- [15] Lauer-Taxe online. Stand: 15. September und 1. Oktober 2017.
- [16] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 30. Mai 2016 (BGBl. I S. 1254) geändert worden ist. § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2016.
- [17] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 30. Mai 2016 (BGBl. I S. 1254) geändert worden ist. § 130 Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2016.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer 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.
- [21] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation UroXatral 2,5 mg Filmtabletten (Alfuzosinhydrochlorid). Stand der Information: April 2017.
- [22] Astellas Pharma GmbH. Fachinformation Omnic Ocas 0,4 mg Retardtabletten (Tamsulosinhydrochlorid). Stand der Information: Dezember 2013.
- [23] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Cordarex 200 mg Tabletten (Amiodaronhydrochlorid). Stand der Information: September 2016.
- [24] Mylan Healthcare GmbH. Fachinformation Cordichin Filmtabletten (160 mg Chinidin plus 80 mg Verapamilhydrochlorid). Stand der Information: März 2016.
- [25] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sotalex 160 mg Tabletten und Sotalex mite 80 mg Tabletten (Sotalolhydrochlorid). Stand der Information: April 2014.
- [26] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tegretal 200 mg Tabletten (Carbamazepin). Stand der Information: Juni 2016.
- [27] Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Luminal 100 mg/Tablette und Luminaletten 15 mg/Tablette (Phenobarbital). Stand der Information: Dezember 2016.
- [28] Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Phenhydan 100 mg Tabletten (Phenytoin). Stand der Information: April 2016.
- [29] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Trileptal 150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten (Oxcarbazepin). Stand der Information: Mai 2016.

- [30] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Neurontin 600/800 mg Filmtabletten (Gabapentin). Stand der Information: August 2017.
- [31] 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.
- [32] Riemser Pharma GmbH. Fachinformation Eremfat 150 mg Filmtabletten (Rifampicin). Stand der Information: Dezember 2015.
- [33] Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Mycobutin 150 mg Kapseln (Rifabutin). Stand der Information: Juni 2016.
- [34] Krewel Meuselbach GmbH. Fachinformation Ergo-Kranit Migräne 2 mg Tabletten (Ergotamintartrat). Stand der Information: Dezember 2015.
- [35] Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG. Fachinformation Neuroplant 600 mg Filmtablette (Johanniskraut-Trockenextrakt). Stand der Information: Juli 2016.
- [36] Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Zoloft 50 mg/100 mg Filmtabletten (Sertralin). Stand der Information: Juni 2016.
- [37] Ratiopharm GmbH. Fachinformation Lovastatin-ratiopharm 20 mg/40 mg Tabletten (Lovastatin). Stand der Information: Februar 2015.
- [38] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zocor 10 mg/20 mg Filmtabletten und Zocor Forte 40 mg/XL 80 mg Filmtabletten (Simvastatin). Stand der Information: April 2017.
- [39] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Pravasin protect 10/20/40 mg Tabletten (Pravastatin-Natrium). Stand der Information: April 2015.
- [40] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Locol 80 mg Retardtabletten (Fluvastatin). Stand der Information: März 2017.
- [41] Pfizer Limited. Fachinformation Revatio 20 mg Filmtabletten (Sildenafil). Stand der Information: November 2016.
- [42] Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Adcirca 20 mg Filmtabletten (Tadalafil). Stand der Information: März 2017.
- [43] Actelion Registration Ltd. Fachinformation Tracleer 62,5 mg/125 mg Filmtabletten (Bosentan). Stand der Information: September 2016.
- [44] Glaxo Group Ltd. Fachinformation Volibris 5 mg/10 mg Filmtabletten (Ambrisentan). Stand der Information: April 2017.
- [45] Roche Pharma AG. Fachinformation Dormicum 7,5 mg Filmtabletten (Midazolam). Stand der Information: November 2014.
- [46] European Medicines Agency. Assessment report: Genvoya. International non-proprietary name: elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide. Procedure No: EMEA/H/C/004042/0000. 2015.

### 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 Angaben wurden der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von Stribild<sup>®</sup> entnommen [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 im Alter von mindestens 12 Jahren und mit mindestens 35 kg Körpergewicht*

Eine Tablette einmal täglich zum Essen.

Wenn der Patient die Einnahme von Stribild 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 Stribild um mehr als 18 Stunden versäumt und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

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

#### ***Ältere Patienten***

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten im Alter von über 65 Jahren erlauben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Bei älteren Patienten sollte Stribild mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### ***Erwachsene mit Nierenfunktionsstörung***

Bei Patienten mit einer CrCl unter 70 mL/min sollte keine Therapie mit Stribild eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Bezüglich der Einleitung der

Therapie mit Stribild bei Patienten mit einer CrCl unter 90 mL/min siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Stribild sollte abgesetzt werden, wenn unter der Behandlung mit Stribild die CrCl auf einen Wert unter 50 mL/min abfällt, da in diesem Fall eine Anpassung des Dosierungsintervalls von FTC und TDF erforderlich ist, die mit der Fixkombination nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Bezüglich Patienten mit einer CrCl, die während der Behandlung mit Stribild unter 70 mL/min fällt, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

#### *Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung*

Die Anwendung von Stribild bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### *Leberfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung von Stribild 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 Stribild nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Stribild bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Wenn Stribild bei Patienten, die mit HIV und dem Hepatitis B-Virus (HBV) koinfiziert sind, abgesetzt wird, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild bei Kindern unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht <35 kg ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### **Art der Anwendung**

Stribild sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerteilt werden.

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

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

Patienten, die bereits eine Behandlung mit TDF aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben, unabhängig von der Entwicklung der Nierenfunktion nach dem Absetzen.

Die gleichzeitige Anwendung mit den folgenden Arzneimitteln, da sie potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen oder zum Verlust des virologischen Ansprechens und eventuell zur Resistenzentwicklung gegen Stribild 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 PAH
- 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.

#### ***Auswirkungen auf Nieren und Knochen bei Erwachsenen***

##### *Wirkung auf die Nieren*

FTC und Tenofovir werden hauptsächlich über die Nieren durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von TDF berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Es liegen zurzeit unzureichende Daten vor, um bestimmen zu können, ob die gleichzeitige Anwendung von TDF und COBI mit einem größeren Risiko renaler Nebenwirkungen assoziiert ist im Vergleich zu Behandlungsregimen, die TDF ohne COBI enthalten.

Patienten, die bereits eine Behandlung mit TDF aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben, unabhängig von der Entwicklung der Nierenfunktion nach dem Absetzen, dürfen nicht mit Stribild behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

### *Überwachung der Nierenfunktion:*

- Vor Beginn der Behandlung mit Stribild

Bei allen Patienten sollte die CrCl berechnet und die Glukose- und Proteinkonzentration im Urin bestimmt werden. Bei Patienten mit einer CrCl <70 mL/min sollte keine Therapie mit Stribild eingeleitet werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit einer CrCl <90 mL/min keine Therapie mit Stribild eingeleitet wird, außer wenn Stribild, nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen, die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt.

- Während der Behandlung mit Stribild

COBI hemmt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und kann einen leichten Anstieg des Serumkreatinins und eine leichte Abnahme der CrCl bewirken (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten, bei denen ein gesicherter Anstieg des Serumkreatinins von mehr als 26,5 µmol/L (0,3 mg/dL) gegenüber dem Ausgangswert vorliegt, sollten hinsichtlich der renalen Sicherheit engmaschig überwacht werden. Siehe auch unter Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln unten.

### *Nierenbehandlung*

Bei einem Serumphosphatspiegel <0,48 mmol/L (1,5 mg/dL) oder einer auf <70 mL/min erniedrigten CrCl sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es wird empfohlen, dass Stribild bei Patienten mit einer CrCl, die während der Behandlung auf <70 mL/min abfällt, abgesetzt wird. Wenn jedoch der potentielle Nutzen dieser Kombination antiretroviraler Wirkstoffe die möglichen Risiken bei Fortsetzung der Therapie für den jeweiligen Patienten überwiegt, ist ein Absetzen der Therapie nicht erforderlich. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Stribild erwogen werden.

Bei Patienten, bei denen die CrCl gesichert auf <50 mL/min fällt oder bei denen der Serumphosphatspiegel auf <0,32 mmol/L (1,0 mg/dL) sinkt, sollte die Behandlung mit Stribild abgesetzt werden (da die erforderlichen Anpassungen des Dosierungsintervalls bei Anwendung dieser Fixkombination nicht erreicht werden können) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

### *Wirkung auf die Knochen*

In der Phase III-Studie GS-US-236-0103 wurde die Knochenmineraldichte (kurz: Knochendichte, BMD) in einer nicht randomisierten Untergruppe von 120 Patienten (n=54 in der Stribild-Gruppe; n=66 in der Gruppe mit durch Ritonavir-geboostertem ATV/r plus FTC/TDF) untersucht. Die mittlere prozentuale Abnahme der Knochendichte von Studienbeginn bis Woche 144 in der Stribild-Gruppe war vergleichbar mit der in der ATV/r+FTC/TDF-Gruppe, gemessen an der Lendenwirbelsäule (1,43% versus 3,68%) und an der Hüfte (2,83% versus 3,77%). In den Phase III-Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 traten Knochenfrakturen bei 27 Patienten (3,9%) in der Stribild-Gruppe, acht Patienten

(2,3%) in der EFV/FTC/TDF Gruppe und 19 Patienten (5,4%) in der ATV/r+FTC/TDF-Gruppe auf.

In einer kontrollierten klinischen Studie über 144 Wochen, die TDF mit Stavudin in Kombination mit 3TC und Efavirenz bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten verglich, wurde in beiden Behandlungsgruppen ein leichtes Absinken der Knochendichte der Hüfte und Wirbelsäule beobachtet. Das Absinken der Knochendichte der Wirbelsäule und die Veränderungen der Knochen-Biomarker gegenüber dem Ausgangswert waren nach 144 Wochen signifikant größer in der mit TDF behandelten Patientengruppe. Das Absinken der Knochendichte der Hüfte war in dieser Gruppe bis zur Woche 96 signifikant größer. Es bestand allerdings kein erhöhtes Fraktur-Risiko oder kein Anzeichen auf klinisch relevante Knochenveränderungen über 144 Wochen.

In anderen (prospektiven und Querschnitts-) Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die TDF im Rahmen einer Behandlung erhielten, die einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltet. Bei Patienten mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko sollten alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.

Knochenveränderungen (selten mitursächlich für Frakturen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Verdacht auf Knochenveränderungen sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

#### ***Auswirkungen auf Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen***

Die langfristigen Auswirkungen von TDF hinsichtlich Knochen- und Nierentoxizität sind ungewiss. Zudem kann die Reversibilität der renalen Toxizität nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Deshalb wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung von Fall zu Fall angemessen zu beurteilen, die geeignete Überwachung während der Behandlung festzulegen (einschließlich der Entscheidung für einen Behandlungsabbruch) und den Supplementierungsbedarf abzuwägen.

#### ***Wirkung auf die Nieren***

Nebenwirkungen auf die Nieren, die dem Bild einer proximalen renalen Tubulopathie entsprachen, wurden bei HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis <12 Jahren in einer klinischen Studie mit TDF berichtet (GS-US-104-0352) (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).

#### ***Überwachung der Nierenfunktion***

Die Nierenfunktion (Kreatinin Clearance, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin) sollte vor Behandlungsbeginn bestimmt werden. Kreatinin Clearance, Serumphosphat, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin sollten während der Behandlung wie bei HIV-1-infizierten Erwachsenen überwacht werden (siehe oben).

### *Nierenbehandlung*

Wenn bei einem mit Stribild behandelten Kind oder Jugendlichen eine Serumphosphat Konzentration von  $<0,96$  mmol/L (3,0 mg/dL) bestätigt wird, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut überprüft werden, einschließlich der Konzentrationsbestimmung von Glukose und Kalium im Blut sowie der Konzentration von Glukose im Urin (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation, proximale Tubulopathie). Wenn renale Auffälligkeiten vermutet oder nachgewiesen werden, sollte ein Nephrologe hinzugezogen werden, um eine Behandlungsunterbrechung zu erwägen. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Stribild erwogen werden. Wie bei Erwachsenen sollte auch bei Jugendlichen mit nachgewiesenem Serumkreatinin Anstieg von mehr als  $26,5$   $\mu$ mol/L (0,3 mg/dL) gegenüber dem Ausgangswert die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe oben).

### *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko renaler Toxizitäten*

Es gelten dieselben Empfehlungen wie für Erwachsene (siehe unten bei Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln).

### *Nierenfunktionsstörung*

Die Anwendung von Stribild bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung sollte keine Behandlung mit Stribild begonnen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die während der Behandlung mit Stribild eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, sollte die Behandlung abgesetzt werden.

### *Wirkung auf die Knochen*

TDF kann eine Abnahme der BMD bewirken. Die langfristigen Auswirkungen der mit TDF einhergehenden BMD Veränderungen auf die Knochengesundheit und ein künftiges Risiko für Knochenbrüche sind derzeit unbekannt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

In einer klinischen Studie mit HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Patienten im Alter von 12 bis  $<18$  Jahren (N=50) wurden nach der Behandlung mit Stribild geringgradige Abnahmen der mittleren BMD Z Scores beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Wenn bei Kindern und Jugendlichen Auffälligkeiten an Knochen vermutet oder nachgewiesen werden, sollte ein Endokrinologe und/oder Nephrologe hinzugezogen werden.

### ***HIV-infizierte Patienten mit 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.

Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit HBV-Koinfektion sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.

Bitte beachten Sie bei gleichzeitiger antiviraler Therapie zur Behandlung einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel. Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die TDF (als Fumarat), 3TC oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis B-Infektion eingesetzt werden.

Das Absetzen der Therapie mit Stribild 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 Stribild absetzen, sollten auch noch mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Der Beginn einer Hepatitis B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

### ***Lebererkrankung***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild wurde bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik von FTC wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht, während die pharmakokinetischen Eigenschaften von EVG, COBI und Tenofovir bei Patienten mit mittelgradigen Leberfunktionsstörungen untersucht wurden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Stribild nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Stribild erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) 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.

### ***Gewicht und metabolische Parameter***

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapie Richtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

***Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero***

Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und AZT am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit AZT-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das in utero gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt 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 mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART 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 ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem Zytomegalie-Virus-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 Stribild oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können dennoch 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 ART berichtet. Die Patienten sind darauf

hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

#### ***Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln***

Stribild wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die TDF (als Fumarat), 3TC oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis B-Infektion eingesetzt werden, oder mit anderen Arzneimitteln, die Tenofoviralfenamid enthalten.

#### ***Gleichzeitige Anwendung mit nephrotoxischen Arzneimitteln***

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel, z. B. einem Aminoglykosid, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin 2 (auch als Aldesleukin bezeichnet) sollte die Einnahme von Stribild vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Ist die gleichzeitige Einnahme von Stribild und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit TDF Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nicht steroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAID) berichtet. Falls Stribild gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

#### ***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 gleichzeitige Anwendung von Stribild und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.

#### ***Verabreichung mit bestimmten Hepatitis C-Virostatika***

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von TDF mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die TDF und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder COBI) enthielt. Im Umfeld von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von TDF nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gleichzeitigen Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und Stribild müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für

Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Stribild zusammen mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhalten, müssen auf mit TDF assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.

### ***Ältere Patienten***

Zur Anwendung von Stribild bei Patienten im Alter von über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Stribild Vorsicht geboten.

### ***Sonstige Bestandteile***

Stribild 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)**

Da Stribild EVG, COBI, FTC und TDF enthält, können alle Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter Stribild auftreten. Stribild wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden. Daher werden keine Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (wie Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern) gemacht (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

COBI ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A Inhibitor und ein CYP3A Substrat. COBI ist außerdem ein schwacher CYP2D6 Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Zu den Transportern, die durch COBI gehemmt werden, zählen P-Glykoprotein (P-gp), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), OATP1B1 und OATP1B3.

Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A oder CYP2D6 metabolisiert werden oder die Substrate von P-gp, BCRP, OATP1B1 oder OATP1B3 sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen, was wiederum ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärken oder verlängern kann (siehe „Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert“ und Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, kann die Clearance von COBI herabsetzen, was zu einer erhöhten COBI-Plasmakonzentration führen kann.

EVG ist ein mäßiger Induktor und hat das Potential, CYP2C9 und/oder induzierbare UGT Enzyme zu induzieren; daher kann es die Plasmakonzentration von Substraten dieser Enzyme verringern. EVG wird durch CYP3A und in geringem Ausmaß auch durch UGT1A1 metabolisiert. Es ist anzunehmen, dass Arzneimittel, die die CYP3A Aktivität induzieren, die

Clearance von EVG steigern, was zu einer verringerten EVG-Plasmakonzentration und damit potentiell zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Stribild sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann (siehe „Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert“ und Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

### ***Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert***

Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und verschiedenen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Dies kann wiederum potentiell mit schwerwiegenden und/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 Stribild und anderen Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert werden, wie Amiodaron, Chinidin, Cisaprid, Pimozid, Alfuzosin und Sildenafil (zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie), ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

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

### ***Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen***

#### *Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden*

Da FTC und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z. B. Cidofovir), die Serumkonzentration von FTC, Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. aber nicht ausschließlich Aminoglycosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin 2 (auch als Aldesleukin bezeichnet), sollte die Anwendung von Stribild vermieden werden.

### ***Weitere Wechselwirkungen***

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Stribild und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 3-25 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung. Die beschriebenen Wechselwirkungen basieren auf Studien, die mit den Bestandteilen von Stribild als Einzelwirkstoffe und/oder in Kombination durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potentielle Wechselwirkungen, die unter Stribild auftreten könnten.

Tabelle 3-25: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Stribild 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 Stribild
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antimykotika</b>		
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich)/ EVG (150 mg einmal täglich) <sup>b</sup>	EVG: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 67% C <sub>max</sub> : ↔ Die Konzentrationen von Ketoconazol und/oder COBI können bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild 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 Stribild untersucht. Die Konzentrationen von Itraconazol, Fluconazol und Posaconazol können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein. Die Konzentration von Voriconazol kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild erhöhen oder verringern.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild sollte eine enge klinische Überwachung erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild 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 Stribild zu begründen.

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 Stribild
<b>Antimykobakterielle Wirkstoffe</b>		
Rifabutin (150 mg alle zwei Tage)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)	Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von COBI und EVG 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% C <sub>max</sub> : ↑ 384% EVG: AUC: ↓ 21% C <sub>min</sub> : ↓ 67% C <sub>max</sub> : ↔	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Rifabutin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Dosis Rifabutin 150 mg 3-mal 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 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>Hepatitis C-Virostatika</b>		
Telaprevir (750 mg dreimal täglich)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	Telaprevir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 29% C <sub>max</sub> : ↔ COBI: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 232% C <sub>max</sub> : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild und Telaprevir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Boceprevir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung mit Stribild 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 Stribild
Ledipasvir/Sofosbuvir	Wechselwirkungen mit Stribild wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Verabreichung mit Stribild kann zu einer erhöhten Tenofovir-Exposition führen	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Stribild und Ledipasvir/Sofosbuvir, können verstärkt zu mit TDF assoziierten unerwünschten Ereignissen führen,
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg einmal täglich) + EVG/COBI (150 mg/150 mg einmal täglich)	Beobachtet: Ledipasvir: AUC: ↑ 78% C <sub>min</sub> : ↑ 91% C <sub>max</sub> : ↑ 63% Sofosbuvir: AUC: ↑ 36% C <sub>min</sub> : nicht untersucht C <sub>max</sub> : ↑ 33% GS-331007 <sup>5</sup> : AUC: ↑ 44% C <sub>min</sub> : ↑ 53% C <sub>max</sub> : ↑ 33% EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 36% C <sub>max</sub> : ↔ COBI: AUC: ↑ 59% C <sub>min</sub> : ↑ 325% C <sub>max</sub> : ↔	einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von TDF bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. COBI) wurde nicht bestätigt. Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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 Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg einmal täglich) + EVG/COBI/FTC/TDF (150 mg/150 mg/200 mg/300 mg einmal täglich)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ GS-331007 <sup>e</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 45% Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 37% EVG: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ COBI: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 71% FTC: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 36% C <sub>min</sub> : ↑ 45%	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Stribild und Sofosbuvir/Velpatasvir, können verstärkt zu mit TDF assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von TDF bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. COBI) wurde nicht bestätigt. Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
<b>Makrolid-Antibiotika</b>		
Clarithromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen von Clarithromycin und/oder COBI können bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild verändert sein.	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (CrCl 60-90 mL/min) ist keine Anpassung der Dosierung von Clarithromycin erforderlich. Bei Patienten mit CrCl <90 mL/min wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Bei Patienten mit CrCl <60 mL/min sollte ein anderes Antibiotikum in Betracht gezogen werden.

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 Stribild
Telithromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht. Die Konzentrationen von Telithromycin und/oder COBI können bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild verändert sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.
<b>GLUKOKORTIKOIDE</b>		
<b>Alle Kortikosteroide mit Ausnahme von Produkten zur Anwendung auf der Haut</b>		
In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Kortikosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon).	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit Stribild angewendet werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt.	Die gleichzeitige Gabe von Stribild und Kortikosteroiden, die durch CYP3A (z. B. Fluticasonpropionat oder andere inhalativ oder nasal angewendete Kortikoide) metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Kortikosteroidwirkungen wie Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-metabolisierten Kortikosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidwirkungen überwacht werden. Alternative Kortikosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclomethason für die intranasale oder inhalative Anwendung sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden.

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 Stribild
<b>ANTAZIDA</b>		
Magnesium-/Aluminiumhaltige antazide Suspension (20 mL Einzeldosis)/ EVG (50 mg Einzeldosis)/ Ritonavir (100 mg Einzeldosis)	EVG (bei ±2 Stunden Abstand zur antaziden Suspension): AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ EVG (bei gleichzeitiger Anwendung): AUC: ↓ 45% C <sub>min</sub> : ↓ 41% C <sub>max</sub> : ↓ 47%	Die Plasmakonzentration von EVG ist bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida infolge lokaler Komplexbildung im Gastrointestinaltrakt und nicht aufgrund von Veränderungen des gastrischen pH-Werts verringert. Es wird empfohlen, Stribild 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“.
<b>NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL</b>		
Multivitaminpräparate	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.	Da bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild und Multivitaminpräparaten der Effekt einer kationischen Komplexbildung durch EVG nicht ausgeschlossen werden kann, wird empfohlen, Stribild und Multivitaminpräparate mit mindestens 4 Stunden Abstand einzunehmen.
<b>ORALE ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  COBI bewirkt eine reversible Hemmung von MATE-1, und die Metformin-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild werden die sorgfältige Überwachung des Patienten und die Anpassung der Dosierung von Metformin 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 Stribild
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
Methadon/EVG/COBI	Methadon: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ COBI: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Methadon ist nicht erforderlich.
Methadon/TDF	Methadon: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Buprenorphin/Naloxon/ EVG/COBI	Buprenorphin: AUC: ↑ 35% C <sub>min</sub> : ↑ 66% C <sub>max</sub> : ↑ 12% Naloxon: AUC: ↓ 28% C <sub>max</sub> : ↓ 28% COBI: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	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 Stribild
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Norgestimat (0,180/0,215 mg einmal täglich)/ Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (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> : ↔ EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild 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 gleichzeitige Anwendung von Stribild und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis)/ COBI (150 mg Mehrfachdosierung)	Digoxin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41%	Bei kombinierter Anwendung von Digoxin und Stribild wird empfohlen, den Digoxinspiegel zu überwachen.
Disopyramid Flecainid Systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht. Die Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Stribild ist besondere Vorsicht geboten und es wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.
<b>ANTIHYPERTENSIVA</b>		
Metoprolol Timolol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht. Die Konzentrationen von Betablockern können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe und Stribild 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 Stribild
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen von Calciumantagonisten können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel und Stribild wird eine enge klinische Überwachung der therapeutischen und der unerwünschten Wirkungen empfohlen.
<b>ENDOTHELINREZEPTORANTAGONISTEN</b>		
Bosentan	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung mit Stribild kann zu einer verringerten EVG- und/oder COBI-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 Stribild untersucht.  Die Warfarin-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von Stribild beeinflusst werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild wird empfohlen, die INR zu überwachen. Nach Absetzen von Stribild sollte die INR noch einige Wochen lang überwacht werden.
Dabigatran	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Dabigatran-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild 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.

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 Stribild
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
Carbamazepin (200 mg zweimal täglich)/EVG (150 mg einmal täglich)/COBI (150 mg einmal täglich)	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von COBI und EVG signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann.</p> <p>Carbamazepin:  AUC: ↑ 43%  C<sub>min</sub>: ↑ 51%  C<sub>max</sub>: ↑ 40%  EVG:  AUC: ↓ 69%  C<sub>min</sub>: ↓ 97%  C<sub>max</sub>: ↓ 45%  COBI:  AUC: ↓ 84%  C<sub>min</sub>: ↓ 90%  C<sub>max</sub>: ↓ 72%  Carbamazepin-10,11-Epoxid:  AUC: ↓ 35%  C<sub>min</sub>: ↓ 41%  C<sub>max</sub>: ↓ 27%</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<b>INHALATIVE BETAAGONISTEN</b>		
Salmeterol	<p>Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Stribild kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Salmeterol führen, was wiederum mit dem Potential für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen assoziiert ist.</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Stribild 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 Stribild
<b>HMG-COA-REDUKTASEHEMMER</b>		
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)	EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38% C <sub>min</sub> : nicht untersucht C <sub>max</sub> : ↑ 89%	Die Konzentration von Rosuvastatin ist vorübergehend erhöht, wenn es gleichzeitig mit EVG und COBI angewendet wird. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Rosuvastatin in Kombination mit Stribild angewendet wird.
Atorvastatin Pitavastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht. Die Konzentrationen von Atorvastatin und Pitavastatin können erhöht sein, wenn sie gleichzeitig mit EVG und COBI 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 Stribild untersucht. Die Konzentrationen dieser HMG-CoA-Reduktasehemmer nehmen voraussichtlich vorübergehend zu, wenn sie gleichzeitig mit EVG und COBI angewendet werden.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn diese Wirkstoffe in Kombination mit Stribild angewendet werden.
Lovastatin Simvastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

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 Stribild
<b>PHOSPHODIESTERASE-5- (PDE-5-)HEMMER</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  PDE-5-Hemmer werden hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Stribild kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Sildenafil und Tadalafil führen, was wiederum mit PDE-5-Hemmern assoziierte Nebenwirkungen hervorrufen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist kontraindiziert.  Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild und Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist besondere Vorsicht geboten, einschließlich einer eventuellen Dosisreduktion.  Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wird bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild 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>		
Escitalopram Trazodon	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentration von Trazodon kann bei gleichzeitiger Anwendung von COBI 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 Stribild untersucht.  Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild wird eine enge therapeutische Überwachung 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 Stribild
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Oral angewendetes Midazolam Triazolam Zolpidem	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Midazolam und Triazolam werden hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Stribild kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe führen, was wiederum mit dem Potential für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen assoziiert ist.	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und oral angewendetem Midazolam 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.
<b>ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT</b>		
Colchicin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung von Stribild kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieses Wirkstoffs führen.	Eine Reduktion der Colchicindosis kann erforderlich sein. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollte Stribild nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden.
<p>a: Soweit Daten aus Wechselwirkungsstudien vorlagen.</p> <p>b: Diese Studien wurden mit durch Ritonavir geboostertem EVG durchgeführt.</p> <p>c: Dies sind Arzneimittel innerhalb derselben Klasse, für die ähnliche Wechselwirkungen prognostiziert werden könnten.</p> <p>d: Diese Studie wurde mit Stribild durchgeführt.</p> <p>e: Wichtigster zirkulierender Metabolit von Sofosbuvir.</p> <p>AUC=Area under the Curve, COBI=Cobicistat, CrCl=Kreatinin-Clearance, CYP=Cytochrome P450, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, 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, TDF=Tenofoviridisoproxil</p>		

### **Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden**

Basierend auf Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen, die mit den Einzelwirkstoffen von Stribild durchgeführt wurden, sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Stribild und den folgenden Arzneimitteln beobachtet worden bzw. zu erwarten: Entecavir, Famciclovir, Famotidin, Omeprazol, Ribavirin und Sertralin.

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

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

Während der Behandlung mit Stribild muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Stribild bei Schwangeren vor. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit FTC und TDF hin.

Tierexperimentelle Studien mit EVG, COBI, FTC und TDF ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Stribild sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt ob EVG oder COBI in die Muttermilch übergehen. Es wurde gezeigt, dass FTC und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass EVG, COBI und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob EVG, COBI, FTC und TDF Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder haben. Daher sollte Stribild 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***

Daten am Menschen zum Einfluss auf die Fertilität von Stribild sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von EVG, COBI, FTC oder TDF in Bezug auf die Fertilität.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten allerdings darüber informiert werden, dass in Zusammenhang mit der Anwendung von Stribild 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. Falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Stribild. Da EVG und COBI größtenteils proteingebunden sind, ist es unwahrscheinlich, dass sie durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in nennenswertem Maße eliminiert werden. Bis zu 30% der FTC-Dosis und

ungefähr 10% der Tenofovir-Dosis können durch Hämodialyse eliminiert werden. 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.*

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Stribild<sup>®</sup> entnommen [1]:

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

*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 der Fachinformation).

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 3-26: Übersicht der Sicherheitsbedenken

	Sicherheitsbedenken für STB	Jeweilige betroffene Bestandteile von STB
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	Nierentoxizität	TDF
	Ereignisse in Knochen aufgrund einer proximalen renalen Tubulopathie/Rückgang der BMD	TDF
	Nach Behandlungsende auftretende Entzündungsschübe der Leber bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten	FTC, TDF
	Wechselwirkung mit Didanosin	TDF
	Pankreatitis	TDF
	Suizidgedanken/Selbstmordversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischen Krankheiten	EVG
	Gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit STB kontraindiziert ist	COBI, EVG
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>	Überdosierung (die durch versehentliche gleichzeitige Einnahme von STB mit einem anderen TDF-enhaltenden Arzneimittel auftritt)	TDF
<b>Fehlende Information</b>	Langfristige Information zur Sicherheit	STB
	Sicherheit bei Kindern <12 Jahren	EVG, COBI, TDF
	Sicherheit bei älteren Patienten	EVG, COBI, FTC, TDF
	Sicherheit in der Schwangerschaft	EVG, COBI, FTC, TDF
	Sicherheit in der Stillzeit	EVG, COBI, FTC, TDF
	Sicherheit bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung	STB (als ein STR), COBI, TDF

	<b>Sicherheitsbedenken für STB</b>	<b>Jeweilige betroffene Bestandteile von STB</b>
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C)	EVG, COBI
	Arzneimittelwechselwirkungen	COBI
	Sicherheit bei Patienten mit Erkrankungen des Reizleitungssystems	COBI

BMD=Knochendichte, COBI=Cobicistat, CPT=Child-Pugh-Turcotte, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis B-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, STB=Stribild, STR=Single-Tablet-Regime, TDF=Tenofoviridisoproxil

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

Tabelle 3-27: Laufende und geplante Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung

<b>Studie/Titel</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)</b>
<b>Interventionelle klinische Studien (Kategorie 3)</b>				
<b>Studie GS-US-236-0128</b> Randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 3B zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TDF versus Ritonavir-geboostertem ATV plus FTC/TDF bei HIV-1-infizierten, antiretroviral nicht-vorbehandelten Frauen	Zur Bewertung der Sicherheit von STB bei HIV-1-infizierten Frauen Zur Bewertung von Änderungen der BMD gegenüber Baseline in einer Substudie	Wichtige identifizierte Risiken: Nierentoxizität (TDF) Wirkung auf die Knochen aufgrund einer proximalen renalen Tubulopathie/ Verlust der BMD (TDF)	Begonnen	96-Wochen-Abschlussbericht am 22. Dezember 2016 eingereicht

<b>Studie/Titel</b>	<b>Ziele</b>	<b>Adressierte Sicherheitsbedenken</b>	<b>Status (geplant, begonnen)</b>	<b>Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)</b>
<b>GS-US-236-0112</b> Offene Phase-2/3-Studie der Pharmakokinetik, Sicherheit und antiviralen Aktivität des Einzeltablettenregimes (STR) von EVG/COBI/FTC/TDF bei HIV-1-infizierten, antiretroviral nicht-vorbehandelten Jugendlichen	Zur Bewertung der Sicherheit und antiviralen Aktivität bei pädiatrischen Probanden im Alter von 12 bis <18 Jahren	Wichtige fehlende Informationen: Langfristige Sicherheit	Begonnen	Abschlussbericht Q2 2018
<b>Nicht-Interventionelle Studien (Kategorie 3)</b>				
<b>GS-EU-236-0141</b> Prospektive Beobachtungsstudie zur Arzneimittelanwendung von EVG/COBI/FTC/TDF bei Erwachsenen mit HIV-1-Infektion	Zur Sammlung von Informationen über die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Minimierung der renalen Risiken von STB, über Faktoren, die potenziell mit dem Risiko einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sind und über die Reversibilität der proximalen renalen Tubulopathie	Wichtige identifizierte Risiken: Nierentoxizität (TDF)	Begonnen	März 2016 (Zwischenbericht; eingereicht) Oktober 2017 (Abschlussbericht)
<b>Antiretrovirales Schwangerschaftsregister</b>	Zur Sammlung von Informationen zum Risiko von Geburtsfehlern bei Patienten, die während der Schwangerschaft EVG, COBI, FTC und TDF ausgesetzt waren	Fehlende Informationen: Sicherheit in der Schwangerschaft (EVG, COBI, FTC, TDF)	Begonnen	Im PSUR zu STB (DLP und Periodizität wie in der Liste der EU-Referenzdaten und Häufigkeiten von PSUR-Einreichungen beschrieben)

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
<b>Sonstige Daten (Kategorie 3)</b>				
Überwachung der Reversibilität der renalen Tubulopathie in klinischen Studien	Zur Sammlung von Informationen über die Reversibilität der renalen Tubulopathie nach dem Absetzen von TDF bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten	Wichtige identifizierte Risiken: Nierentoxizität (TDF)	Laufende Aktivität	Laufende Aktivität
<small>ATV=Atazanavir, BMD=Knochendichte, COBI=Cobicistat, DLP=Data-Lock Point, EU=Europäische Union, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, PSUR=Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht, STB=Stribild, STR=Single-Tablet-Regime, TDF=Tenofoviridisoproxil</small>				

### **Zusammenfassung des Entwicklungsplans zur Wirksamkeit nach der Zulassung**

Es sind keine Wirksamkeitsstudien zu Stribild<sup>®</sup> nach der Zulassung geplant.

### **Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung**

Tabelle 3-28: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Nierentoxizität (TDF)	<p>Erwachsene Patienten</p> <p>Die Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation informieren darüber, dass bei Patienten mit einer CrCl unter 70 mL/min keine STB-Therapie eingeleitet werden sollte und dass STB abgesetzt werden sollte, wenn unter der Behandlung mit STB die CrCl auf unter 50 mL/min abfällt.</p> <p>In den Abschnitten 4.3 und 4.4 der Fachinformation ist die Anwendung von STB für Patienten kontraindiziert, die bereits eine Behandlung mit TDF aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben.</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation umfasst außerdem die folgenden Informationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dass vor Behandlungsbeginn mit STB bei allen Patienten die CrCl berechnet und die Glukose- und Proteinkonzentration im Urin bestimmt</li> </ul>	<p>Schulungsinitiativen „HIV und die Nieren“</p> <p>Schulungsprogramm STB Nierenbroschüre (einschließlich CrCl - Rechenschieber) zur Verteilung an verschreibende Ärzte</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>werden sollte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Empfehlung, dass bei Patienten mit einer CrCl &lt;90 mL/min keine Therapie mit STB eingeleitet wird, außer wenn STB, nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen, die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt.</li> <li>• Hinweise zur Überwachung von CrCl, Serumphosphat, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin während der STB-Therapie.</li> <li>• Dass Patienten, bei denen ein gesicherter Anstieg des Serumkreatinins von mehr als 26,5 µmol/L (0,3 mg/dL) gegenüber dem Ausgangswert vorliegt, hinsichtlich der renalen Sicherheit engmaschig überwacht werden sollten.</li> <li>• Die Empfehlung, dass STB bei Patienten mit einer CrCl die während der Behandlung auf &lt;70 mL/min abfällt, abgesetzt wird, es sei denn, dass davon ausgegangen wird, dass der potentielle Nutzen dieser Kombination antiretroviraler Wirkstoffe die möglichen Risiken bei Fortsetzung der Therapie für den jeweiligen Patienten überwiegt.</li> <li>• Dass bei einem Serumphosphatspiegel &lt;0,48 mmol/L (1,5 mg/dL) oder einer auf &lt;70 mL/min erniedrigten CrCl die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden sollte und dabei auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen sollte.</li> <li>• Dass bei Patienten, bei denen die CrCl gesichert auf &lt;50 mL/min fällt oder bei denen der Serumphosphatspiegel auf &lt;0,32 mmol/L (1,0 mg/dL) sinkt, die Behandlung mit STB abgesetzt werden sollte.</li> <li>• Eine Unterbrechung der Therapie mit STB sollte ebenfalls erwogen werden für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt.</li> <li>• Dass bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel die Einnahme von STB vermieden werden sollte und dass die Nierenfunktion</li> </ul>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>wöchentlich kontrolliert werden muss, wenn die gleichzeitige Einnahme von STB und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit TDF Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren NSAID berichtet. Falls STB gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.</li> <li>• Warnung, dass die möglichen Risiken und Vorteile einer gleichzeitigen Verabreichung von LDV/SOF bzw. SOF/VEL und STB abgewogen werden müssen, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen.</li> <li>• Empfehlung, dass Patienten, die STB zusammen mit LDV/SOF bzw. SOF/VEL erhalten, auf mit TDF assoziierte Nebenwirkungen überwacht werden müssen.</li> </ul> <p>Abschnitt 4.5 der Fachinformation gibt an, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von STB mit LDV/SOF bzw. SOF/VEL diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden sollte, wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen.</p> <p>Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthält Informationen über renale Nebenwirkungen, einschließlich der möglichen Muskel- und Knochenmanifestationen der proximalen renalen Tubulopathie, die mit TDF assoziiert sind.</p> <p>Kinder und Jugendliche:</p> <p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation informiert darüber, dass die Anwendung von STB bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen wird. Abschnitt 4.4 der Fachinformation umfasst außerdem die folgenden Informationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dass die langfristigen Auswirkungen von TDF hinsichtlich Knochen- und Nierentoxizität ungewiss sind. Zudem kann die Reversibilität der renalen Toxizität nicht mit Sicherheit</li> </ul>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>nachgewiesen werden. Deshalb wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung von Fall zu Fall angemessen zu beurteilen, die geeignete Überwachung während der Behandlung festzulegen (einschließlich der Entscheidung für einen Behandlungsabbruch) und den Supplementierungsbedarf abzuwägen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dass renale Nebenwirkungen, die dem Bild einer proximalen renalen Tubulopathie entsprachen, bei HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis &lt;12 Jahren in einer klinischen Studie mit TDF berichtet wurden (GS-US-104-0352).</li> <li>• Empfehlung, dass die Nierenfunktion (CrCl, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin) vor Behandlungsbeginn bestimmt werden sollte und CrCl, Serumphosphat, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin während der Behandlung wie bei HIV-1-infizierten Erwachsenen überwacht werden sollten.</li> <li>• Die Empfehlung, dass, wenn bei einem mit STB behandelten Kind oder Jugendlichen eine Serumphosphat-Konzentration von &lt;3,0 mg/dL (0,96 mmol/L) bestätigt wird, die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut überprüft werden sollte, einschließlich der Konzentrationsbestimmung von Glukose und Kalium im Blut sowie der Konzentration von Glukose im Urin. Wenn renale Auffälligkeiten vermutet oder nachgewiesen werden, sollte ein Nephrologe hinzugezogen werden, um eine Behandlungsunterbrechung zu erwägen. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit STB erwogen werden.</li> <li>• Es gelten dieselben Empfehlungen wie für Erwachsene in Bezug auf die gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko renaler Toxizitäten.</li> <li>• Die Empfehlung, dass bei Kindern und Jugendlichen mit</li> </ul>	

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Nierenfunktionsstörung keine Behandlung mit STB begonnen und diese bei Kindern und Jugendlichen, die während der Therapie mit STB eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, abgesetzt werden sollte.	
Wirkung auf die Knochen aufgrund einer proximalen renalen Tubulopathie/Verlust der BMD (TDF)	<p>Erwachsene Patienten</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält Informationen zur mit TDF assoziierten Abnahme der BMD und empfiehlt, dass bei Patienten mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko andere Behandlungen in Erwägung gezogen werden sollten. Eine Beschreibung der Knochenveränderungen, die infolge einer mit TDF assoziierten proximalen renalen Tubulopathie auftreten können, wird in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation gegeben.</p> <p>Kinder und Jugendliche</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation warnt davor, dass TDF eine Abnahme der BMD bewirken kann und dass die langfristigen Auswirkungen der mit TDF einhergehenden BMD-Veränderungen auf die Knochengesundheit und ein künftiges Risiko für Knochenbrüche derzeit unbekannt sind. Abschnitt 4.4 der Fachinformation empfiehlt auch, dass ein Endokrinologe und/oder Nephrologe hinzugezogen werden sollte, wenn bei Kindern und Jugendlichen Auffälligkeiten an Knochen vermutet oder nachgewiesen werden.</p>	Keine
Nach Behandlungsende auftretende Entzündungsschübe der Leber bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten (FTC, TDF)	Die Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation informieren über das Risiko einer Exazerbation der Hepatitis nach Absetzen von STB bei Patienten mit einer HIV-1/HBV-Koinfektion	Keine
Wechselwirkung mit Didanosin (TDF)	Abschnitt 4.4 der Fachinformation warnt davor, dass STB nicht mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen verabreicht werden darf. Abschnitt 4.8 der Fachinformation informiert darüber, dass die gleichzeitige Anwendung von TDF und Didanosin nicht empfohlen wird, da dies zu einem Anstieg der Didanosin-Exposition führt, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann, und dass selten über Fälle von Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet wurde.	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Pankreatitis (TDF)	Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthält Pankreatitis als gelegentliche Nebenwirkung und gibt Informationen über das Pankreatitis-Risiko, das mit der Wechselwirkung zwischen TDF und Didanosin assoziiert ist.	Keine
Suizidgedanken/Selbstmordversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischen Krankheiten (EVG)	Suizidgedanken und Suizidversuch (bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischer Erkrankung) sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation als gelegentliche Nebenwirkung aufgeführt.	Keine
Gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit STB kontraindiziert ist (COBI, EVG)	Die Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation enthalten Informationen zu Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit STB kontraindiziert ist. In der Packungsbeilage sind Arzneimittel aufgeführt, die keinesfalls mit STB eingenommen werden sollten.	Keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Überdosierung (die durch versehentliche gleichzeitige Einnahme von STB mit einem anderen TDF-enhaltenden Arzneimittel auftritt) (TDF)	Die Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation warnen davor, dass STB nicht mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln verabreicht werden darf. Abschnitt 4.4 der Fachinformation warnt davor, dass STB nicht gleichzeitig mit anderen TDF-enhaltenden Arzneimitteln zur Behandlung einer HBV-Infektion verabreicht werden sollte.	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Langfristige Information zur Sicherheit (STB)	Keine	Keine
Sicherheit bei Kindern <12 Jahren (EVG, COBI, TDF)	Abschnitt 4.2 der Fachinformation besagt, dass die Anwendung von STB bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen wird und dass die Sicherheit und Wirksamkeit von STB bei Kindern unter 12 Jahren nicht erwiesen ist. Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthält zu Kindern im Alter unter 12 Jahren die Aussage, dass STB in dieser Population nicht empfohlen wird.	Keine
Sicherheit bei älteren Patienten (EVG, COBI, FTC, TDF)	Die Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Fachinformation informieren darüber, dass bei der Behandlung älterer Patienten mit STB Vorsicht geboten ist.	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung</b>	<b>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</b>
Sicherheit in der Schwangerschaft (EVG, COBI, FTC, TDF)	Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält Informationen zur Schwangerschaft beim Menschen für die FTC- und TDF-Bestandteile und bei Tieren für alle Bestandteile von STB und weist darauf hin, dass STB während der Schwangerschaft nur angewendet werden sollte, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt.	Keine
Sicherheit in der Stillzeit (EVG, COBI, FTC, TDF)	Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält Informationen zum Übergang von FTC und TDF in die Muttermilch und, dass es nicht bekannt ist, ob EVG oder COBI in die Muttermilch übergehen und informiert, dass STB während der Stillzeit nicht angewendet werden sollte.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (STB [als ein STR], COBI, TDF)	<p>Erwachsene Patienten: Die Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation informieren darüber, dass bei Patienten mit einer CrCl unter 70 mL/min keine STB-Therapie eingeleitet werden sollte und dass STB abgesetzt werden sollte, wenn unter der Behandlung mit STB die CrCl auf unter 50 mL/min abfällt.</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation empfiehlt auch, dass bei Patienten mit einer CrCl &lt;90 mL/min keine Therapie mit STB eingeleitet wird, außer wenn STB, nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen, die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt und dass STB bei Patienten mit einer CrCl, die während der Behandlung auf &lt;70 mL/min abfällt, abgesetzt wird, es sei denn, dass davon ausgegangen wird, dass der potentielle Nutzen dieser Kombination antiretroviraler Wirkstoffe die möglichen Risiken bei Fortsetzung der Therapie für den jeweiligen Patienten überwiegt.</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation informiert auch darüber, dass bei einer auf &lt;70 mL/min erniedrigten CrCl die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden sollte und dabei auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen sollte.</p> <p>Abschnitt 4.8 der Fachinformation empfiehlt eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen mit STB behandelten Patienten mit</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Nierenfunktionsstörungen, da TDF nierentoxisch wirken kann.</p> <p>Kinder und Jugendliche: Abschnitt 4.4 der Fachinformation empfiehlt, dass die Nierenfunktion vor Behandlungsbeginn bestimmt werden sollte und CrCl, Serumphosphat, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin während der Behandlung wie bei HIV-1-infizierten Erwachsenen überwacht werden sollten.</p> <p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation empfiehlt auch, dass, wenn bei einem mit STB behandelten Kind oder Jugendlichen eine Serumphosphat-Konzentration von &lt;3,0 mg/dL (0,96 mmol/L) bestätigt wird, die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut überprüft werden sollte. Wenn renale Auffälligkeiten vermutet oder nachgewiesen werden, sollte ein Nephrologe hinzugezogen werden, um eine Behandlungsunterbrechung zu erwägen. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit STB erwogen werden.</p> <p>Die Empfehlung, dass bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung keine Anwendung von STB begonnen werden sollte und diese bei Kindern und Jugendlichen, die während der STB-Therapie eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, abgesetzt werden sollte.</p>	
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) (EVG, COBI)	Abschnitt 4.2 der Fachinformation informiert darüber, dass die Anwendung von STB bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klasse C) nicht empfohlen wird.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen (COBI)	Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthält eine Liste von Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit STB kontraindiziert ist. Abschnitt 4.5 der Fachinformation enthält Informationen zu Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit STB kontraindiziert ist bzw. nicht empfohlen wird, und zu Wechselwirkungen, die nicht untersucht wurden, potenziellen Wirkungen auf Arzneimittelspiegel sowie Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit STB.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Sicherheit bei Patienten mit Erkrankungen des Reizleitungssystems (COBI)	Keine	Keine
BMD=Knochendichte, COBI=Cobicistat, CPT=Child-Pugh-Turcotte, CrCl=Kreatinin-Clearance, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis B-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, LDV=Ledipasvir, NSAID=Nicht steroidale antiinflammatorische Arzneimittel, SOF=Sofosbuvir, STB=Stribild, STR=Single-Tablet-Regime, TDF=Tenofoviridisoproxil, VEL=Velpatasvir		

*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 Produktinformation (EPAR – Product Information) [1] und dem Risk-Management-Plan [2] entnommen.

### 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. Produktinformation Stribild. Stand der Information: Oktober 2017.
- [2] Gilead Sciences International Limited. Stribild (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate). Risk Management Plan for the EU (Version 12.1). 2017.