

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralaftamid
(Odefsey®)*

Gilead Sciences GmbH

Modul 3A

*Zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen
(ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von
mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer
Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei
denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die
bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der
NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	9
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.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	49
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	56
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	68
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	69
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	82
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	82
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	90
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	96
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	100
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	107
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	111
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	115
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	115
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	119
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	119
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	135
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	136
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	136
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	143
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	143
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	144

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression	21
Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankung bei Erwachsenen nach der CDC-Klassifikation von 1993	23
Tabelle 3-3: Klinische und Labor-Kategorisierung der CDC-Klassifikation	23
Tabelle 3-4: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion	25
Tabelle 3-5: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie	30
Tabelle 3-6: Altersassoziierte Komorbiditäten bei HIV-Infizierten und nach Alter und Geschlecht gematchten nicht-HIV-Infizierten in einer kanadischen Querschnittsstudie.....	37
Tabelle 3-7: Prävalenz von HIV/AIDS in Deutschland	50
Tabelle 3-8: Inzidenz von HIV/AIDS in Deutschland	52
Tabelle 3-9: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/ AIDS-Patienten in Deutschland.....	53
Tabelle 3-10: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2012 bis 2021.....	55
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	57
Tabelle 3-12: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	63
Tabelle 3-13: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	65
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	66
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	83
Tabelle 3-16: Prozentuale Verteilung der Regime, die bei der Umstellung eingesetzt werden	86
Tabelle 3-17: Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten – Repräsentative Auswahl ^a	87
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	91
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	96
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	101
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	104

Tabelle 3-23: 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).....	105
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	108
Tabelle 3-25: Reduktion der Patientenpopulation durch Therapieabbrüche.....	114
Tabelle 3-26: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Odefsey und anderen Arzneimitteln	126
Tabelle 3-27: Übersicht der Sicherheitsbedenken.....	137
Tabelle 3-28: Laufende und geplante Studien/ Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung	138
Tabelle 3-29: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung	139

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion bei Erwachsenen.....	21
Abbildung 2: Forest Plot des Effekts einer Einmal- im Vergleich zu einer Zweimal-Gabe auf die Adhärenzrate	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/co	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ACTG	AIDS Clinical Trials Group
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
AGE _h IV	Comorbidity and aging with HIV
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ART	Antiretrovirale Therapie
ART-CC	Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATV	Atazanavir
AUC	Area under the curve
AZT	Zidovudin (Azidothymidin)
B2M	Beta-2-Mikroglobulin
BID	Zweimal am Tag (bis in die)
BRCP	Brustkrebs-Resistenz-Protein (Breast Cancer Resistance Protein)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CDC	Centers 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
CYP3A	Cytochrome P450 Isoenzym 3A
D:A:D	Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs

Abkürzung	Bedeutung
d4T	Stavudin
DAGNÄ	Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V.
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
DDD	Defined Daily Dose
ddI	Didanosin
DHHS	Department of Health and Human Services
DLP	Data-Lock Point
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Desoxyribonucleic Acid)
DRV	Darunavir
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
DTG	Dolutegravir
EACS	Europäische AIDS-Gesellschaft (European AIDS Clinical Society)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
eGFR _{CG}	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance)
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-Stage Renal Disease)
ETV	Etravirin
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FDC	Fixdosiskombination
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gp	Glykoprotein

Abkürzung	Bedeutung
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy (Hochaktive antiretrovirale Therapie)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High-Density-Lipoprotein
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HPTN	HIV Prevention Trials Network
HTA	Health Technology Assessment
IAS-USA	International Antiviral Society-USA
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor
IU	International Unit
KI/ CI	Konfidenzintervall
LAS	Lymphadenopathiesyndrom (Persistierende generalisierte Lymphadenopathie)
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NA-ACCORD	North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
ÖAG	Österreichische AIDS-Gesellschaft
OATP	Transport-Polypeptide für organische Anionen
OHL	Orale Haarleukoplakie
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
QD	Einmal am Tag (quaque die)

Abkürzung	Bedeutung
QTc-Intervall	Abschnitt des Elektrokardiogramms zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes und dem Ende der T-Welle
RAL	Raltegravir
RBP	Retinolbindendes Protein
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid)
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SQV	Saquinavir
STR	Single-Tablet-Regime
T-20	Enfuvirtid
TAF	Tenofoviralfenamid (entsprechend 25 mg Tenofoviralfenamid)
TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
TFV	Tenofovir
TPV	Tipranavir
UACR	Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
UPCR	Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin
VerfO	Verfahrensordnung
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.

Odefsey[®] wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir (TFV) oder Emtricitabin (FTC) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1) [1].

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

Grundsätzlich unterscheidet man in der antiretroviralen Therapie zwei Patientenpopulationen:

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

Gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets gibt es für den Einsatz von FTC/ Rilpivirin (RPV)/ Tenofovirafenamid (TAF) hinsichtlich des Behandlungsstatus keine Beschränkung; das heißt, die Wirkstoffkombination ist sowohl für antiretroviral nicht-vorbehandelte als auch für antiretroviral vorbehandelte Patienten zugelassen. Eine Beschränkung gibt es hinsichtlich der Viruslast: FTC/RPV/TAF darf nur bei Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/mL eingesetzt werden.

Die Zulassung für FTC/RPV/TAF umfasst Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, so dass sich insgesamt vier Teilpopulationen ergeben:

- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit Viruslast ≤ 100.000 Kopien/mL
- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Viruslast ≤ 100.000 Kopien/mL
- Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit Viruslast ≤ 100.000 Kopien/mL
- Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Viruslast ≤ 100.000 Kopien/mL

FTC/RPV/TAF kann bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance; $eGFR_{CG}$) von ≥ 30 mL/min eingesetzt werden [1]; die Zulassung umfasst damit auch Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung [2].

Für die gesamte Population der Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg wurde vor folgendem Hintergrund keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) angefragt:

1. Während gerade auch für kleine Kinder teilweise spezifischere Leitlinien vorliegen, wird die Population der Adoleszenten hinsichtlich der Empfehlungen zur antiretroviralen Initialtherapie den erwachsenen HIV-Infizierten in den Leitlinien teils gleichgestellt und auch die existierenden Leitlinien für Adoleszenten weichen hinsichtlich der empfohlenen Therapiestrategien weder bei den nicht-vorbehandelten noch bei den vorbehandelten Patienten grundsätzlich von den Leitlinien für Erwachsene ab. Die zVT für antiretroviral vorbehandelte Patienten ist eine individuelle antiretrovirale Therapie, so dass potentielle altersspezifische Unterschiede über diese Festlegung per se mit berücksichtigt und abgedeckt sind – dies bestätigt auch der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den bisherigen Verfahren für antiretroviral vorbehandelte Adoleszente [3-5], für die ebenfalls eine individuelle antiretrovirale Therapie festgelegt wurde.
2. Der Anteil der HIV-infizierten Kinder (Definition des Robert Koch-Instituts [RKI]: Kinder und Jugendliche bis 15 Jahre) umfasst mit 200 Patienten nur rund 0,25% aller im Jahr 2013 mit HIV lebenden Patienten in Deutschland [6]. Dies stellt die letzte verfügbare Angabe dar, da die Population der Kinder im aktuellen Epidemiologischen Bulletin nicht mehr separat ausgewiesen wurde [7]. Aufgrund der Tatsache, dass HIV-Infektionen in Deutschland in den letzten zehn Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auftraten [7], ist davon auszugehen, dass der Anteil der Jugendlichen, die zulassungsgemäß mit FTC/RPV/TAF behandelt werden können, auch einschließlich der vom RKI nicht separat ausgewiesenen Population der Jugendlichen zwischen 15 und 17 Jahren unter 1% der errechneten Zielpopulation liegt. Wie der G-BA selbst anmerkt, lässt diese Angabe keine adäquate Quantifizierung der hier relevanten Patientenpopulation der Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren zu [3, 4].

Die Adoleszenten werden im hier vorgelegten Dossier bei der Ermittlung respektive Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen (Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5) und bei der Darstellung der Kosten (Abschnitt 3.3) daher nicht gesondert aufgeführt. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA in den Verfahren zu Dolutegravir (DTG) (2014-02-15-D-099) und DTG/ Abacavir (ABC)/ Lamivudin (3TC) (2014-10-01-D-131) durch die entsprechenden Beschlüsse respektive in den Tragenden Gründen zum Beschluss bestätigt [3, 4]. Vor diesem Hintergrund ergeben sich zwei Teilpopulationen, für die folgende zVT herangezogen werden:

Antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Teilpopulation

Für die antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen werden als zVT für FTC/RPV/TAF folgende Wirkstoffkombinationen (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion je nach Substanz gegebenenfalls Dosis-adaptiert) herangezogen:

- Efavirenz (EFV) oder RPV oder DTG

In Kombination mit ABC + 3TC oder FTC + Tenofovirdisoproxil (TDF)

Antiretroviral vorbehandelte erwachsene Teilpopulation

Für die antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen werden als zVT für FTC/RPV/TAF folgende Wirkstoffkombinationen (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion je nach Substanz gegebenenfalls Dosis-adaptiert) herangezogen:

- 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).

Mit Beratungsanforderung vom 13. April 2016 hat Gilead Sciences GmbH (im Folgenden: Gilead) ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Festlegung der zVT beantragt und die entsprechenden Unterlagen mit ausführlicher Begründung der vorgeschlagenen zVT vorgelegt. Im Beratungsverfahren vom 9. Juni 2016 (Beratungsanforderung 2016-B-047) wurden vom G-BA für die Wirkstoffkombination FTC/RPV/TAF (200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten) folgende zVT festgelegt [8]:

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation

Für die Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen wurde folgende zVT festgelegt:

- EFV oder RPV oder DTG

In Kombination mit ABC + 3TC oder FTC + TDF

Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation

Für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen wurde folgende zVT festgelegt:

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

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.

Der vom G-BA für die **antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation** festgelegten zVT wird im hier vorgelegten Dossier zwar formal gefolgt, da die zVT im Anbetracht der vorliegenden Datenlage keine Auswirkungen hat, dessen ungeachtet wird die vom G-BA festgelegte zVT für nicht-vorbehandelte Patienten wie folgt kommentiert [9]:

Die zVT ist entsprechend der vom G-BA festgelegten Kriterien und der angewandten Methodologie festzulegen: Die zVT ist somit regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei der Festlegung der zVT sind bei medikamentösen Therapien insbesondere die Zulassungen, der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis sowie die erfolgte Feststellung eines patientenrelevanten Nutzens zu berücksichtigen.

Die Zulassung im Anwendungsgebiet als Basis-Kriterium hinsichtlich der Festlegung der zVT liegt für alle festgelegten Arzneimittel vor; sowohl DTG als auch RPV sind bereits nutzenbewertet und entsprechend des zweiten Kriteriums bevorzugt heranzuziehen, und nicht-medikamentöse Behandlungen entsprechend des dritten Kriteriums kommen nicht in Frage. Das vierte Kriterium im Hinblick auf die zVT stellt die elementare Anforderung, dass die zVT nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören soll – dieses Kriterium ist mit der Festlegung von EFV als Kombinationspartner nicht erfüllt.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis als wichtiges Kriterium ergibt sich aus der klinischen Evidenz, der konsentierten Befürwortung durch einschlägige Fachkreise (Leitlinien) und dem breiten klinischen Einsatz – dieser stellt sich bei der antiretroviralen Initialtherapie wie folgt dar:

1. Klinische Evidenz: Der antiretrovirale Standard-of-Care ist eine Substanzklassen-Kombination aus zwei nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) mit einem NNRTI, einem Protease-Inhibitor (PI) oder einem Integrase-Inhibitor (INI)

– die Substanzklassen sind aufgrund ihrer elementaren Unterschiede nicht alternativ einsetzbar. Die Substanzklassen-Profile der Kombinationspartner sind deutlich unterschiedlich, dessen ungeachtet weisen die klinischen Daten auf teils deutliche Vorteile in Wirksamkeit und Verträglichkeit für die INI gegenüber den anderen Substanzklassen hin. Dabei zeigen sich die Vorteile neuer Substanzen, respektive Substanzklassen insbesondere gegenüber EFV – dies insbesondere im Hinblick auf das zentralnervöse und dermatologische Nebenwirkungsprofil: So ist EFV dem NNRTI RPV ebenso wie den INI Raltegravir (RAL), DTG und Elvitegravir geboostert mit Cobicistat (EVG/co) (jeweils in Kombination mit NRTI-Backbone) im direkten Vergleich hinsichtlich der Verträglichkeit signifikant unterlegen [10-17]; zudem zeigte eine Meta-Analyse von vier großen, von der unabhängigen ACTG (AIDS Clinical Trials Group) durchgeführten klinischen Studien (n=5.332) eine erhöhte Frequenz suizidaler Gedanken respektive Suizidversuche unter EFV [18]. Zudem zeigt sich im Vergleich zu geboosterten PI und DTG eine höhere Resistenzrate bei virologischem Versagen [19].

2. Leitlinien: Der in allen relevanten Leitlinien empfohlene Standard-of-Care in der antiretroviralen Therapie ist eine Substanzklassen-Kombination aus zwei NRTI und einem dritten Partner aus der Klasse der INI, PI oder NNRTI. Im Hinblick auf die bevorzugt empfohlenen Initialtherapien gab es in den in 2015, respektive 2016 aktualisierten Leitlinien bei den Kombinationspartnern umfassende Änderungen: Während die verfügbaren INI (DTG, EVG/co, RAL) ausnahmslos breit empfohlen werden, finden sich bei den PI nur mehr Darunavir (DRV) und teilweise Atazanavir (ATV) (jeweils geboostert mit Ritonavir [r]) tatsächlich breit in der bevorzugten Empfehlung. Von besonderem Interesse sind in diesem Kontext die jüngsten Aktualisierungen im Hinblick auf die NNRTI: So wurde EFV in ausnahmslos allen in 2015 und 2016 aktualisierten Leitlinien aus der bevorzugten in die alternative Empfehlung degradiert [19-24] – bevorzugt empfohlen wird EFV derzeit nur noch in der französischen Leitlinie und der Leitlinie der International Antiviral Society-USA (IAS-USA); dabei ist zu berücksichtigen, dass genau diese beiden Leitlinien noch aus dem Jahr 2014 stammen und somit (noch) nicht aktualisiert sind¹. Die einvernehmliche breite Entscheidung, EFV aus der bevorzugten Empfehlung zu entfernen, beruht auf dem generell ungünstigen dermatologischen und zentralnervösen Nebenwirkungsprofil sowie dem potentiellen Suizidrisiko, die sich in einer Meta-Analyse aus vier großen ACTG-Studien gezeigt hat [18]. Im Hinblick auf EFV besteht also klarer Konsens innerhalb der nationalen und internationalen HIV-Fachkreise dahingehend, dass EFV nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis entspricht. Entsprechend ist der einzige noch bevorzugt empfohlene NNRTI RPV; allerdings wird die Klasse der NNRTI insgesamt nicht mehr breit empfohlen.

¹ Die (Teil-)Aktualisierung der französischen Leitlinie von 2015 bezieht sich nicht auf die Empfehlungen für die Initialtherapie.

3. Klinische Praxis: Entsprechend der Leitlinien ist der Standard-of-Care in der initialen antiretroviralen Therapie eine Substanzklassen-Kombination aus zwei NRTI und einem dritten Partner aus der Klasse der INI, PI oder NNRTI. Bei den Kombinationspartnern werden die empfohlenen Substanzklassen alle mehr oder weniger häufig eingesetzt; ein eindeutiger Substanzklassen-Standard existiert nicht, wobei die INI aufgrund der sehr guten Wirksamkeit, der raschen Absenkung der Viruslast und der sehr guten Verträglichkeit mittlerweile bei nahezu 60,2% der Patienten initial eingesetzt und damit deutlich bevorzugt verordnet werden. Das günstige Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil der INI hat sich bereits in umfangreichen Studien gezeigt und bestätigt sich klar in der klinischen Praxis. Der mit großem Abstand am häufigsten eingesetzte NNRTI ist RPV: Mit 8,4% wird RPV in der Initialtherapie mehr als doppelt so häufig verordnet wie EFV (3,9%); dies aufgrund der insbesondere auch im Vergleich zu EFV sehr guten Verträglichkeit. EFV ist aufgrund des ungünstigen zentralnervösen Nebenwirkungsprofils und des potentiellen Suizidrisikos in der Initialtherapie mittlerweile nicht nur in den Leitlinien, sondern auch in der klinischen Praxis klar obsolet, desgleichen Nevirapin (NVP) – entsprechend werden lediglich weniger als 4% aller Patienten nur mehr in seltenen Ausnahmefällen initial auf eine EFV-haltige Therapie eingestellt. Der mit Abstand am häufigsten eingesetzte PI ist mit 14,7% aller initialen Verordnungen DRV/r, der wegen seines günstigen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils uneingeschränkt empfohlen und entsprechend häufig verordnet wird; sowohl ATV/r als auch Lopinavir (LPV)/r werden mit einem Anteil von 4,0%, respektive 3,8% nur mehr deutlich zurückhaltend verordnet.

Grundsätzlich ist der G-BA bei der Festlegung der zVT der Auffassung, dass „sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, in einer Weise entwickeln kann, die eine Neubewertung erforderlich macht.“ Dies ist im Hinblick auf EFV, das vom G-BA bis anhin als Kombinationspartner festgelegt wurde, eindeutig der Fall: EFV ist dem NNRTI RPV ebenso wie den INI RAL, DTG und EVG/co (jeweils in Kombination mit NRTI-Backbone) im direkten Vergleich signifikant unterlegen und wurde in allen in 2015 und 2016 aktualisierten Leitlinien einheitlich aus der bevorzugten Empfehlung in die Alternative degradiert; in der klinischen Praxis wird EFV im Grunde nicht mehr eingesetzt. Vor diesem Hintergrund ist explizit festzustellen, dass im Hinblick auf EFV klarer Konsens innerhalb der nationalen und internationalen HIV-Fachkreise dahingehend besteht, dass EFV nicht mehr dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis entspricht – damit entspricht EFV auch nicht mehr den Kriterien zur Festlegung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) und ist bei der Festlegung der zVT für FTC/RPV/TAF somit nicht mehr zu berücksichtigen.

Der vom G-BA für die **antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation** festgelegten zVT wird gefolgt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Zur Vorbereitung des Antrags auf eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV durch den G-BA wurde im November und Dezember 2015 eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, Health Technology Assessment (HTA)-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur antiretroviralen Behandlung der HIV-1-Infektion durchgeführt [25]. Vor Einreichung der G-BA-Beratungsanforderung und des vorliegenden Dossiers wurden sowohl die Fachinformationen zu den einzelnen Substanzen als auch die Leitlinien aktualisiert.

Die Überprüfung, welche der empfohlenen Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung für die Indikation von FTC/RPV/TAF haben, erfolgte anhand der jeweiligen Fachinformationen auf der Internetseite der „Roten Liste“ (www.rote-liste.de).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juni 2016.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – 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/Tenofoviralfenamid. 16. Juni 2016.
- [6] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 44. 3. November 2014.
- [7] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 9. November 2015.

- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-047. Kombination Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirafenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen. 9. Juni 2016.
- [9] Gilead Sciences GmbH. Stellungnahme Gilead zur Position des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten. Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirafenamid – Beratungsanforderung 2016-B-047. 2016.
- [10] Sax PE, DeJesus E, Mills A. Erratum: Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: A randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks (The Lancet (2012) 379 2439-48)). Lancet. 2012;380:730.
- [11] Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. Lancet. 2012 Jun 30;379(9835):2439-48.
- [12] Zolopa A, Sax PE, DeJesus E, Mills A, Cohen C, Wohl D, et al. A randomized double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 May 1;63(1):96-100.
- [13] Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2009 Sep 5;374(9692):796-806.
- [14] Lennox JL, DeJesus E, Berger DS, Lazzarin A, Pollard RB, Ramalho Madruga JV, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Sep;55(1):39-48.
- [15] Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. The New England journal of medicine. 2013 Nov 7;369(19):1807-18.
- [16] van Lunzen J, Antinori A, Cohen CJ, Arribas JR, Wohl DA, Rieger A, et al. Rilpivirine vs. efavirenz-based single-tablet regimens in treatment-naïve adults: week 96 efficacy and safety from a randomized phase 3b study. AIDS. 2016 Jan;30(2):251-9.
- [17] Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, Van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected adults. AIDS. 2014 Apr 24;28(7):989-97.
- [18] Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE, et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. Ann Intern Med. 2014 Jul 1;161(1):1-10.

- [19] 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.
- [20] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 8.0. 2015.
- [21] Churchill D, Waters L, Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy. 2015.
- [22] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. 2016.
- [23] 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 2016). 2016.
- [24] 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. 17 Dicembre 2015.
- [25] Gilead Sciences GmbH. Leitlinien- und Literaturrecherche zur Therapiesituation bei der Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1). 2015.

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].

Verlauf der HIV-Infektion

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

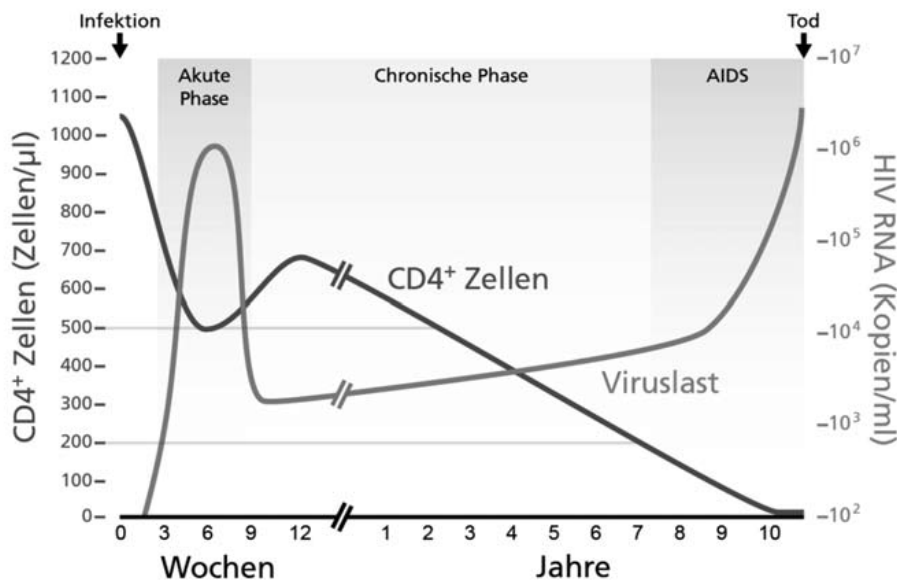


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion bei Erwachsenen

Quelle: Rockstroh (2014) [1] (AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CD4=Cluster of Differentiation 4, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RNA=Ribonukleinsäure)

Akute Phase

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

Tabelle 3-1: 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=Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure

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

Chronische Phase

- Asymptomatische Phase (Latenzphase) (Stadium A; Tabelle 3-2): Auf die akute Phase folgt eine Periode von durchschnittlich acht bis zehn Jahren, in der die meisten Patienten klinisch asymptomatisch sind [3, 4]. Während dieser Zeit repliziert das Virus fortlaufend, insbesondere in den lymphatischen Organen, wobei es zu einem kontinuierlichen und progredienten Abfall der CD4-Zellen im Blut kommt [5-7]. Die damit einhergehende permanente Hyperaktivierung des Immunsystems und die fortschreitende Verminderung der CD4-Zellen resultieren letztendlich in ersten klinischen Symptomen (siehe „Symptomatische Phase“) [4, 8, 9], aber auch unspezifischen 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/ μ 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 [10, 11] – 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.

Stadieneinteilung und klinische Kategorisierung der HIV-Infektion

Die CD4-Zellzahl und die klinische Präsentation des Patienten werden zur Einteilung in Krankheitsstadien gemäß Centers for Disease Control and Prevention (CDC-)Klassifikation herangezogen (Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Grundsätzlich gilt, dass ein Patient bei Progression der Erkrankung neu klassifiziert wird, aber keine Rückstufung möglich ist [12].

Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankung bei Erwachsenen nach der CDC-Klassifikation von 1993

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

Quelle: Rockstroh (2014) [1]

^a Zu den AIDS-Erkrankungen beziehungsweise Klinik siehe Tabelle 3-3

AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, 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 • Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion • Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)	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: • Bazilläre Angiomatose • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses • Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom • Idiopathische thrombozytopenie Purpura • Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5° oder eine >1 Monat bestehende Diarrhoe • Listeriose • Orale Haarleukoplakie (OHL) • Oropharyngeale Candidose • Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (>1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Periphere Neuropathie	AIDS-definierende Erkrankungen: • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal • Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Visusverlust) • Enzephalopathie, HIV-bedingt • Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (>1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis) • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Isosporiasis, chronisch, intestinal, >1 Monat bestehend • Kaposi-Sarkom • Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, >1 Monat bestehend • Lymphom, Burkitt • Lymphom, immunoblastisches • Lymphom, primär zerebral • Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder

Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation		
A	B	C
		extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis-Pneumonie • Pneumonien, bakteriell rezidivierend (>2 innerhalb eines Jahres) • Progressive multifokale Leukenzephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting-Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv
Laborkategorien der CDC-Klassifikation		
I	II	III
Anzahl der Helferzellen/ μL	Anzahl der Helferzellen/ μL	Anzahl der Helferzellen/ μL
≥ 500	200–499	< 200
Quelle: Rockstroh (2014) [1], Centers for Disease Control and Prevention (2008) [12] AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, CDC=Center for Disease Control and Prevention, CMV=Zytomegalie-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, LAS=Lymphadenopathiesyndrom (Persistierende generalisierte Lymphadenopathie), OHL=Orale Haarleukoplakie		

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Epidemiologie

HIV-Infektionen traten in Deutschland in den letzten zehn Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auf [13]. Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (81,2%) häufiger als bei Frauen (18,7%; keine Angaben: 0,1%; Stand: 1. März 2015) [14]. Die geschätzte Zahl der HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt (klinisches AIDS oder CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ μL) im Jahr 2014 liegt zwischen 1.000 und 1.200 Patienten [13].

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 [15]. Dies zeigt sich bei einer unbehandelten HIV-Infektion beispielsweise anhand der Abhängigkeit des medianen Überlebens und der medianen Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion [16]:

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

Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion	medianes Überleben (Jahre) [95%-KI]:	mediane Zeit bis zur Entwicklung von AIDS (Jahre) [95%-KI]:
15 bis 24 Jahre	12,5 Jahre [12,1; 12,99]	11,0 Jahre [10,7; 11,79]
45 bis 54 Jahre	7,9 Jahre [7,4; 8,5]	7,7 Jahre [7,1; 8,6]
Quelle: Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival (2000) [16] AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, KI=Konfidenzintervall		

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 [17]. Dieser Unterschied hängt allerdings von der CD4-Zellzahl ab: Bei ≤ 50 CD4-Zellen/mm³ ist die Viruslast bei Frauen höher und bei >350 CD4-Zellen/mm³ niedriger als bei Männern [18-20]. Als Ursachen werden hormonelle Unterschiede (Progesteron führt über die gesteigerte Interferon-alpha Freisetzung zu einer stärkeren Immunaktivierung, die die HIV-1-Virusreplikation unterdrückt) [21] und Faktoren, die den CD4-Zellumsatz beeinflussen (siehe [18] und [19] und darin zitierte Quellen), diskutiert. Obwohl die Viruslast bei Frauen niedriger ist als bei Männern, sind die Progressionsraten zu AIDS vergleichbar [20] und es zeigen sich keine Unterschiede bei dem virologischen Ansprechen auf eine antiretrovirale Therapie [22]. 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 [23].

Kinder und Jugendliche

Die Zahl an HIV-infizierten Kindern (gemäß RKI definiert als Personen unter 15 Jahren) lag in den letzten Jahren relativ konstant bei geschätzten 200 in Deutschland; im aktuellen Epidemiologischen Bulletin des RKI 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 weniger als 10 Kinder [13]. Eine HIV-Infektion im Kindesalter unterscheidet sich im Infektionsmodus, in der viralen Dynamik, Reife des Immunsystems und im klinischen Verlauf maßgeblich von der Infektion bei Erwachsenen [24]. 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 [25].

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 [26]. Dadurch werden Morbidität, Mortalität und Infektiosität vermindert und die Überlebenszeit verlängert.

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 [27]. 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 [26].

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 [22, 26, 28-33].

Die der Empfehlung zugrundeliegende Evidenz ist primär die im letzten Jahr veröffentlichte START-Studie: In dieser Studie (n=4.685) wurde ein früher Therapiebeginn (CD4-Zellzahl >500 CD4-Zellen/mm³) mit einem verzögerten Therapiebeginn (CD4-Zellzahl >350 CD4-Zellen/mm³) verglichen; der primäre Endpunkt umfasste das Auftreten schwerer AIDS-definierender oder nicht-AIDS-assoziierter Ereignisse oder Tod [34]. Eine Interim-Analyse der vorliegenden Daten der bis Ende 2016 geplanten Studie ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für den frühen Therapiebeginn (Risikoreduktion hinsichtlich des primären Endpunkts: 53% im Vergleich zum verzögerten Therapiebeginn, 42 vs. 96 Ereignisse [HR: 0,43; 95% CI: 0,30 bis 0,62, p<0,001]); konsekutiv empfahl das DSMB (Data and Safety Monitoring Board) am 27. Mai 2015 allen Studienteilnehmern einen Therapiebeginn anzubieten [35]. Auch die in Afrika durchgeführte und in 2015 veröffentlichte TEMPRANO-Studie (n=2.056) zeigte ein geringeres Risiko für Tod oder schwere HIV-assozierte Erkrankungen für den frühen Therapiebeginn [36].

Eine weitere Rationale für den frühen Therapiebeginn ist der evidenzbasierte „Treatment as Prevention“-Ansatz: In der randomisierten Studie HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052 [37] 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/mm³) versus spät (CD4-Zellzahl <200 CD4-Zellen/mm³) behandelt wurde.

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 [38, 39]. 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.

FTC/RPV/TAF wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.

Die Zulassung für die neue Wirkstoffkombination FTC/RPV/TAF umfasst somit die folgenden beiden Teilpopulationen entsprechend ihres Behandlungsstatus – dabei dürfen HIV-Infizierte mit einer Viruslast von mehr als 100.000 Kopien/mL gemäß Zulassung nicht mit FTC/RPV/TAF behandelt werden:

- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Viruslast ≤ 100.000 Kopien/mL

- Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit Viruslast ≤ 100.000 Kopien/mL

FTC/RPV/TAF kann gemäß Zulassung bis zu einer $eGFR_{CG}$ von ≥ 30 mL/min eingesetzt werden; diese umfasst damit auch Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung.

Die Zielpopulation für FTC/RPV/TAF sind somit antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und mit einer Nierenfunktion ≥ 30 mL/min.

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; früher HAART: hochaktive antiretrovirale Therapie) im Jahr 1996 hat sich die HIV-Infektion von einer tödlichen in eine chronische, allerdings nicht heilbare Infektion gewandelt, die lebenslang behandelt werden muss [40]. Ohne Therapie versterben vermutlich mehr als 90% aller HIV-infizierten Patienten an AIDS. Zwischen erster AIDS-definierender Erkrankung (opportunistische Infektionen und bösartige Tumore) und Tod vergingen in der „prä-HAART-Ära“ in der Regel zwischen zwei und vier Jahre, untherapiert verstarben die Patienten oft innerhalb nur eines Jahres [10, 11, 41]. Mit der Verfügbarkeit der antiretroviralen Kombinationstherapie lässt sich die Krankheitsprogression bis hin zu AIDS oder Tod heute verhindern. Mit Erreichen der maximalen Suppression der HIV-RNA kommt es in aller Regel auch zu einer Erholung der CD4-Zellzahlen und zu einer fast normalen Lebenserwartung [1]. Nach Einführung der ersten antiretroviralen Kombinationstherapie sank nicht nur die Inzidenz von AIDS in Europa, sondern auch einige der opportunistischen Infektionen wurden kaum mehr beobachtet. Der deutliche Rückgang AIDS-assoziiierter Todesfälle in den letzten beiden Jahrzehnten deutet auf einen immer breiteren Zugang zur antiretroviralen Therapie hin [1].

Grundsätzlich ist in der antiretroviralen Therapie die Kombination verschiedener Substanzklassen zur Vermeidung der Entwicklung viraler Resistenzen essentiell, denn je nach Substanzklasse greifen antiretrovirale Substanzen an verschiedenen Stellen im viralen

Replikationszyklus ein und verhindern so die Selektion 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 die folgenden Substanzklassen für die antiretrovirale Therapie zur Verfügung [42]:

1. NRTI blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase, indem sie anstelle physiologischer Nukleoside in die neu gebildete DNA-Kette eingebaut werden und als „falsche Substrate“ zum Strangabbruch führen.
2. NNRTI blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase nicht-kompetitiv, indem sie direkt an das Enzym binden. Durch die daraus resultierende Konformationsänderung wird die Funktionsfähigkeit der Reversen Transkriptase eingeschränkt.
3. PI blockieren das HIV-eigene Enzym Protease, wodurch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen. 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 (Cobicistat [COBI], Ritonavir [RTV]).
4. INI blockieren das HIV-eigene Enzym Integrase und unterbinden so die Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom.
5. Entry-Inhibitoren verhindern den Eintritt des Virus in die CD4-Zelle:
 - 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/r oder der INI (Kombinations- oder dritter Partner) [22, 26, 28-30]. 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.

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, so dass 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 [26, 43-45]. Daher sollte vor Therapiebeginn und bei virologischem Versagen eine genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte, respektive ein Tropismustest erfolgen [26]. 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 [46-59], während es unter NNRTI primär zu Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen kommt [60-71]. 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 35 Arzneimittel (Einzelsubstanzen, Fixkombinationen oder Single-Tablet-Regime [STR]) aus fünf verschiedenen Substanzklassen für die antiretrovirale Kombinationstherapie für die Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten zugelassen und verfügbar (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie

Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Inhibitoren (INI)	Entry-Inhibitoren^a
Abacavir (Ziagen [®]) [72, 73]	Efavirenz (Sustiva [®]) [65, 66]	Atazanavir (Reyataz [®]) ^e [51]	Raltegravir (Isentress [®]) [74, 75]	Maraviroc (Celsentri [®]) ^{a,b} [76, 77]
Abacavir/ Lamivudin (Kivexa [®]) [78]	Nevirapin (Viramune [®]) [60, 63]	Darunavir (Prezista [®]) ^e [52-57]	Dolutegravir (Tivicay [®]) [79]	Enfuvirtid (Fuzeon [®]) ^a [80]

Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Inhibitoren (INI)	Entry-Inhibitoren^a
Didanosin (Videx [®]) [81]	Nevirapin (Viramune [®] Retard) [61, 62, 64]	Fosamprenavir (Telzir [®]) ^e [59, 82]	Elvitegravir (Vitekta [®]) ^f [83]	
Emtricitabin (Emtriva [®]) [84, 85]	Rilpivirin (Edurant [®]) ^{c,d} [68]	Lopinavir/ Ritonavir (Kaletra [®]) [46-48]		
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Truvada [®]) ^b [86]	Etravirin (Intelence [®]) ^a [69-71]	Ritonavir (Norvir [®]) ^g [87, 88]		
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid (Descovy [®]) [89]		Saquinavir (Invirase [®]) ^{b,e} [58]		
Lamivudin (Epivir [®]) [90-92]		Tipranavir (Aptivus [®]) ^{a,e} [49, 50]		
Stavudin (Zerit [®]) [93]				
Tenofoviridisoproxil (Viread [®]) [94-98]				
Zidovudin (Retrovir [®]) [99-102]				
Zidovudin/ Lamivudin (Combivir [®]) [103]				
Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir (Trizivir [®]) ^b [104]				
Pharmakokinetische Booster				
Cobicistat (Tybost [®]) ^h [105]				
Substanzklassen: Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) + Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera [®]) ^{b,d} [67]				
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/ Efavirenz (Atripla [®]) ^{a,b} [106]				
Substanzklassen: Integrase-Inhibitor (INI) + Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Stribild [®]) ^b [107]				

Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Inhibitoren (INI)	Entry-Inhibitoren^a
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Genvoya [®]) [108]				
Dolutegravir/ Lamivudin/ Abacavir (Triumeq [®]) [109]				
^a zugelassen nur bei antiretroviral vorbehandelten Patienten ^b zugelassen nur bei erwachsenen Patienten ^c zugelassen nur bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ^d zugelassen nur bei Patienten mit Viruslast ≤ 100.000 RNA-Kopien/mL ^e zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir [®]) [87, 88]; Atazanavir und Darunavir 800 mg auch zugelassen in Kombination mit Cobicistat (Tybost [®]) [105] ^f bezugsfähig über Österreich ^g Einsatz ausschließlich als pharmakokinetischer Booster ^h keine antiretrovirale Eigenwirkung				

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

Die Auswahl einer 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 [22, 26]:

- 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 [110, 111], die wesentlichen Indikationen für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen [38, 39]; 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 [26] „[...] 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 immunologischem Versagen [112-115], Resistenzen [116-118] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [119] 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 [120]. Zudem steigt mit ansteigender Viruslast auch das Transmissionsrisiko; hinzu kommt, dass eine antiretrovirale Therapie bei Vorliegen übertragener resistenter Viren von Anfang an komplizierter und im Zweifel auch teurer werden kann [22]. Mit verlängerter Lebenserwartung und damit auch verlängertem Therapiezeitraum nimmt sowohl die Bedeutung der dauerhaften Adhärenz als auch der Bedarf an verschiedenen antiretroviralen Substanzen und Substanzklassen deutlich zu [110, 121, 122].

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 [123-129]. Nebenwirkungen gehören mit einem Anteil von 19-25% nach wie vor zu den häufigsten Gründen für Therapieumstellungen und -abbrüche, aber auch für Nicht-Adhärenz [130]. Wichtig ist dabei vor allem auch die Arzt-seitige Information, Aufklärung und Unterstützung und die intensive Betreuung und Zusammenarbeit mit dem Patienten [120] (siehe dazu auch [22] und einen Bericht zur HIV-Resistenztestung des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ des G-BA [131]). 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 [22, 26, 28-33, 132-135]. 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 [136].

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 [137, 138]. 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 35 Arzneimittel aus fünf verschiedenen Substanzklassen zugelassen und verfügbar (Tabelle 3-5) – allerdings reduziert sich die vermeintliche Breite an verfügbaren Optionen in der klinischen Praxis deutlich: Zum einen werden eine ganze Reihe der grundsätzlich zugelassenen Substanzen heute aufgrund von unzureichender Wirksamkeit und/ oder einem ungünstigen Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil nicht mehr oder nur in Einzelfällen eingesetzt und sind von daher als obsolet zu betrachten (Zidovudin [AZT], Stavudin [d4T], Didanosin [ddI], Fosamprenavir [FPV], Saquinavir [SQV]); zum anderen sind ein knappes Drittel der 35 Arzneimitteln Fixkombinationen aus in der Regel ebenfalls verfügbaren Einzelsubstanzen. So bestehen die 35 Arzneimittel schlussendlich aus insgesamt lediglich 25 verschiedenen Substanzen, von denen neben den fünf obsoleten weitere vier Substanzen nur eingeschränkt zugelassen und einsetzbar sind: Tipranavir (TPV) ist nur zugelassen bei mehrfach antiretroviral vorbehandelten HIV-Infizierten mit Viren, die gegen mehrere PI resistent sind, und sollte nur dann angewendet werden, wenn es keine anderen therapeutischen Optionen mehr gibt. Etravirin (ETV) und Maraviroc (MVC) sind ebenfalls nur für vorbehandelte Patienten zugelassen; ETV muss mit einem geboosterten PI und weiteren Substanzen kombiniert werden, während MVC nur bei Patienten mit CCR5-tropen Viren eingesetzt werden darf. 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. Schlussendlich bleiben lediglich 14 antiretrovirale Substanzen für eine lebenslang einzunehmende individualisierte Kombinationstherapie, die jeweils aus mindestens drei Substanzen bestehen muss.

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.

Obschon 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 [110]: 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 [111]. Hauptgrund für eine Umstellung war die Vereinfachung der Therapie (29%), die primären Umstellungsindikationen waren Nebenwirkungen (21%) und Toxizitäten (19%). Virologisches Versagen war vergleichsweise selten (8%), desgleichen Nicht-Adhärenz (2%).

In älteren Kohorten-Daten wurden noch höhere Umstellungsraten gefunden: Daten einer italienischen Kohorte [139] aus den Jahren 1997 bis 2007 beziffern die Wahrscheinlichkeit für die Umstellung mindestens einer Substanz im ersten Jahr nach Therapiebeginn über den gesamten Zeitraum auf 36,1%; diese hohe Rate an Umstellungen wird durch weitere Daten aus England aus dem Jahr 2007 bestätigt [140]. Der Rückgang der Umstellungsraten, der sich in den neuen Daten zeigt, erklärt sich vermutlich sowohl durch die bessere Wirksamkeit als auch durch die bessere Verträglichkeit und Convenience neuerer Regime.

Ein besonderer Fokus im Hinblick auf 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. Während 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 und CCR5-Antagonisten neue Klassen hinzukamen, ist TAF die erste neue Substanz aus der Klasse der NRTI nach der europäischen Zulassung von FTC im Jahr 2003. Dessen ungeachtet ist auch der Bedarf bei den Kombinationspartnern 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 [141] 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 unbehandelten 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 [142].

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 [40, 143, 144]. 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 [145, 146]. Diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zur Nicht-Infizierten häufiger (siehe auch Tabelle 3-6) und treten tendenziell früher auf [147].

Tabelle 3-6: Altersassoziierte 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) [148] 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 [145]. Nierenerkrankungen wie die chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease,

CKD²) sind die häufigsten Komplikationen der HIV-Infektion. Insbesondere die CKD ist eine 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 [145, 150] und erhöhen das Risiko einer Niereninsuffizienz um das 10-fache [151]. Hinzu kommt, dass die HIV-infizierte Population immer älter wird [152] 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 [153]. 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 [143]. 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 [145, 150, 154] – 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 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 [155]. Die TDF-assoziierte Verschlechterung der Nierenfunktion wurde in vielen verschiedenen klinischen Studien und Kohorten-Daten bestätigt [156]. Vor diesem Hintergrund ist die Vermeidung renaler Nebenwirkungen von essentieller Bedeutung, entsprechend besteht insbesondere in

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

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 [153]. 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 [157]. Ein systematischer Review zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei HIV-Infizierten zeigte, dass das relative Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung bei nicht-behandelten HIV-infizierten Patienten um den Faktor 1,61 (95% KI 1.43–1.81) höher war als bei nicht-HIV-Infizierten. Eine Querschnitts-Analyse der AGE_{hl}V (AGE_{hl}V: 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 [158] – eine HIV-Infektion stellt einen unabhängigen Risikofaktor für altersassoziierte Komorbiditäten dar. Ähnliche Daten gibt es aus weiteren Beobachtungskohorten in Frankreich [159] und Deutschland [160]. Zusätzlich zu den kardiovaskulären Effekten des HI-Virus sind auch einige antiretrovirale Substanzen mit kardiovaskulären Nebenwirkungen assoziiert: So zeigten einige Beobachtungsstudien mit hauptsächlich vorbehandelten Patienten einen Zusammenhang zwischen Myokardinfarkten und der Einnahme von ABC. In der bereits beschriebenen D:A:D-Kohorte zeigte sich in einer aktuellen Auswertung eine um 98% erhöhte Myokardinfarktrate unter aktueller Einnahme von ABC: Diese lag bei Patienten unter ABC bei 0,47 (95% KI 0,42–0,52) und bei Patienten, die kein ABC einnahmen, bei 0,21 (95% KI 0,19–0,22) [161]. 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 [162]. Des Weiteren zeigte sich in der D:A:D-Kohorte ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko für LPV/r, und die (heute obsoleten) antiretroviralen Substanzen ddI und Indinavir (IDV) [161] – aber nicht für TFV [163]. 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 [164]. 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 [144, 164]. Mittlerweile zeigen mehrere Studien, dass das Frakturrisiko bei HIV-Infizierten erhöht zu sein scheint [164, 165]. 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 [144, 165]. 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 5202 zum Vergleich von FTC + TDF und ABC + 3TC, jeweils in Kombination mit ATV/r oder EFV, zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Knochendichteverlust in Wirbelsäule und Hüfte unter FTC + TDF vs. ABC + 3TC; Unterschiede zeigten sich auch zwischen ATV/r und EFV zuungunsten von ATV/r hinsichtlich der Knochendichte in der Wirbelsäule [165]. Eine aktuelle Analyse aus der großen EuroSIDA-Kohorte (prospektive Beobachtungskohorte in 35 europäischen Ländern sowie Israel und Argentinien; n>22.000 in 107 Zentren) [166] 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 [167].

Im Hinblick auf die lebenslange antiretrovirale Therapie besteht auch hier ein Bedarf an Substanzen, die den Knochenstoffwechsel nicht negativ beeinflussen und somit keine langfristigen Komplikationen zur Folge haben.

Adhärenz

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

Vor diesem Hintergrund wurde von Langebeek et al. eine Meta-Analyse mit insgesamt 207 Studien und 103.836 Patienten durchgeführt, um Prädiktoren und Korrelate in Hinblick auf die Adhärenz zu einer antiretroviralen Therapie zu identifizieren und zu gewichten [168]. 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) [127]. Bei den fünf Studien mit nicht-vorbehandelten Patienten (n=1.927) zeigte sich unter QD-Regimen sowohl eine signifikant bessere Adhärenz ($p<0,001$) als auch ein besseres virologisches Outcome ($p<0,027$).

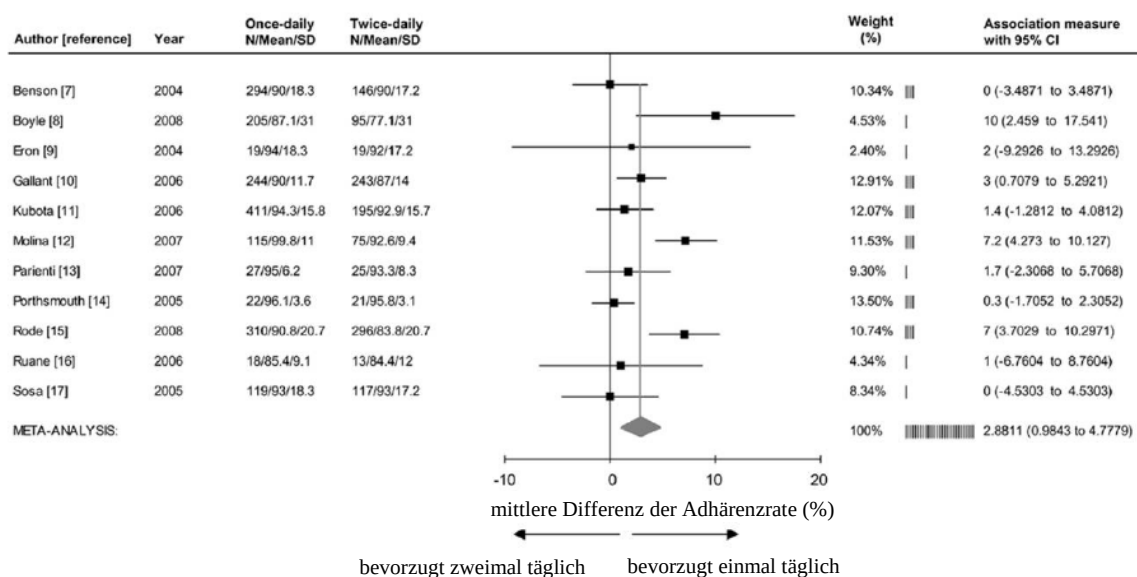


Abbildung 2: Forest Plot des Effekts einer Einmal- im Vergleich zu einer Zweimal-Gabe auf die Adhärenzrate

Quelle: Parienti et al. (2009) [127] (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 [169]. 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 Mehrtablettensystemen war die Adhärenz aufgrund der beobachteten selektiven Nicht-Adhärenz teils deutlich niedriger. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zeigt sich in der Korrelation zwischen Adhärenz- und klinischem Outcome: Der Anteil der Patienten mit Viruslast <50 Kopien/mL lag bei Patienten mit STR bei 96% – im Vergleich dazu bei 78% unter PI/r-, 88% unter NNRTI- und 87% unter INI (RAL)-basierten Regimen; immunologische Ansprechraten korrelierten analog. Patienten mit selektiver Nicht-Adhärenz (Adhärenz $\leq 80\%$) hingegen zeigten je nach Ausmaß der selektiven Nicht-Adhärenz ein um 24%, respektive 39% erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung [170].

Eine weitere Analyse zur selektiven Nicht-Adhärenz wurde auf Basis der Daten von 6.938 Patienten aus der US-amerikanischen Medicaid Claims Datenbank in den Jahren 2009-2011 durchgeführt: Hier zeigte sich eine höhere Gesamtadhärenz für Patienten unter STR (85,7%) im Vergleich zu Patienten unter RAL- (73,9%), PI/r- (77,9%) oder NNRTI-basierten (79,6%) Mehrtablettensystemen (>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 Mehrtablettensystemen, 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 [171].

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 [136]. Skwara et al. befragten Patienten, die entweder ein STR oder ein Mehrtablettensystem 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 Mehrtablettensystemen (53% vs. 22,6%, $p < 0,005$), unter denen auch häufiger eine suboptimale Virussuppression beobachtet wurde, was eine verbesserte Wirksamkeit unter einem STR nahelegt [172].

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 [173].

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 [112-115] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [119] 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 neue Kombination FTC/RPV/TAF besteht aus den bereits zugelassenen Substanzen RPV und FTC sowie dem neuen NRTI TAF – TAF ist eine klinisch hochrelevante, auf TDF basierende Neuentwicklung mit einem speziell im Hinblick auf Niere und Knochen deutlich verbesserten Sicherheitsprofil. FTC/RPV/TAF ist damit die Weiterentwicklung von FTC/RPV/TDF und das erste STR, das einen neuen, verbesserten Backbone in Kombination mit einem in den Leitlinien initial bevorzugt empfohlenen, gut verträglichen und breit eingesetzten NNRTI enthält. FTC/RPV/TAF stellt somit eine wichtige neue Therapieoption nicht nur für HIV-infizierte Erwachsene, sondern auch für HIV-infizierte Jugendliche ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg dar.

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

Nach Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt wird der größte Teil des im Plasma instabilen TDF rasch zu TFV hydrolysiert. In die CD4-Zellen – die eigentlichen Zielzellen – wird primär nicht-hydrolysiertes („intaktes“) TDF aufgenommen und intrazellulär in die aktive Form (TFV-Diphosphat) umgewandelt. Das nach Hydrolyse im Plasma systemisch verfügbare freie TFV wird aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert, und die resultierende Akkumulation von TFV in den Tubuluszellen ist vermutlich der primäre ätiologische Faktor für einen tubulären Schaden und konsekutiv die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung. Berichtet werden im Zusammenhang mit TDF primär Kreatininerhöhungen, Verschlechterungen der Nierenfunktion und proximale Tubulopathien (einschließlich Fanconi-Syndrom) [94]; schwere renale Nebenwirkungen sind selten [156, 174]. Dabei ist die Gefahr renaler Ereignisse insbesondere bei Vorschädigungen erhöht und

der renale toxische Effekt von TDF ist nach Beendigung der Therapie meist reversibel [156]. Dessen ungeachtet muss unter TDF-haltigen Therapie verstärkt auf renale Nebenwirkungen geachtet werden und die potentielle Nephrotoxizität von TDF stellt einen therapielimitierenden Faktor dar; entsprechend gibt es spezielle Empfehlungen zum renalen Monitoring einer TDF-haltigen Therapie [175, 176]. Hinzu kommt, dass das Risiko renaler Ereignisse unter TDF insbesondere in Kombination mit PI/r noch weiter erhöht zu sein scheint; erklärt werden kann dieser Effekt über die in Kombination mit PI/r höheren Plasma-Spiegel von TDF, respektive TFV [177].

Im Gegensatz zu TDF weist TAF eine hohe Stabilität im Plasma auf und wird erst nach der Aufnahme in die CD4-Zellen in TFV umgewandelt [178]; aufgrund dessen sind die systemischen Plasma-Spiegel von freiem TFV nach Gabe von TAF um nahezu 90% geringer als nach Gabe von TDF [179]. Anders als das freie TFV wird TAF nicht aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert, eine Akkumulation in den Tubuluszellen erscheint daher – auch aufgrund der deutlich niedrigeren Dosierung – unwahrscheinlich. Renale Nebenwirkungen wie unter TDF sind unter TAF insofern kaum zu erwarten; desgleichen andere systemische Nebenwirkungen. Damit kann TAF nicht nur bei allen Patienten eingesetzt werden, die TDF bekommen, sondern darüber hinaus auch bei den Patienten, die aufgrund von Nierenschäden oder –funktionsstörungen kein TDF erhalten dürfen: TAF zeichnet sich also nicht nur durch ein generell verbessertes Sicherheitsprofil aus, sondern deckt damit im Hinblick auf die NRTI genau die bestehende Lücke im therapeutischen Bedarf.

Zusammenfassend weist TAF im Vergleich zu TDF ein insbesondere im Hinblick auf die Niere, aber auch auf die Knochen, deutlich günstigeres systemisches Nebenwirkungsprofil bei mindestens gleicher Wirksamkeit auf. Dies ist sowohl im Hinblick auf die präemptive Vermeidung von Toxizitäten als auch hinsichtlich HIV- und/ oder altersassoziierten Komorbiditäten wie Nierenfunktionsstörungen oder Abnahme der Knochendichte von elementarer Bedeutung.

Dies bestätigen die vorliegenden klinischen Daten zu antiretroviral nicht-vorbehandelten ebenso wie für antiretroviral vorbehandelte Patienten: So zeigte sich in der Phase II-Studie GS-US-292-0102 ebenso wie in den meta-analysierten Phase III-Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 zum Vergleich von TAF und TDF (jeweils in Kombination mit FTC, EVG und COBI) bei nicht-vorbehandelten Patienten ein signifikant geringerer Einfluss auf die eGFR unter TAF, desgleichen eine signifikant geringere Proteinurie [180, 181] (eGFR und Proteinurie sind validierte Marker für Nierenfunktion, respektive strukturelle Nierenschädigung und entsprechend Leitlinien-empfohlene Parameter für das Monitoring der Nierenfunktion [149]), desgleichen in der Studie GS-US-311-1089 zum Vergleich von TAF und TDF (jeweils in Kombination mit verschiedenen, in beiden Armen wirkstoffgleichen dritten Partnern) bei vorbehandelten Patienten [182]. Auch hinsichtlich der Knochendichte zeigten sich deutliche Vorteile für FTC/TAF: Die Knochendichte nahm unter TAF sowohl in der Hüfte als auch in der Wirbelsäule deutlich weniger ab als unter TDF [180, 181].

Aufgrund des günstigen renalen Sicherheitsprofils wurde FTC/FPV/TAF ohne Nierenfunktions-adaptierte Dosis- oder Frequenzanpassung ab einer eGFR_{CG} >30 mL/min

zugelassen. Zur Zulassung führte die einarmige Phase III-Studie GS-US-292-0112 über 48 Wochen, in der virologisch suppressierte Erwachsene mit milder bis moderater Beeinträchtigung der Nierenfunktion (stabile $eGFR_{CG}$: 30-69 mL/min) auf FTC/TAF umgestellt wurden; 65% der Vortherapien waren TDF-haltig [183]. Während die Nierenfunktion (aktuelle, bzw. „tatsächliche“ glomeruläre Filtrationsrate [GFR], gemessen als Iohexol-Clearance) unverändert blieb, zeigten sich bei den mit TDF vorbehandelten Patienten deutliche Verbesserungen bei der Proteinurie – einem bedeutsamen klinischen Risikomarker für einen Nierenschaden und Surrogat für Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Nierenversagen [149]. Grundsätzlich kann eine Proteinurie durch glomeruläre Schäden (erhöhte Permeabilität des Glomerulums), tubuläre Schäden (unvollständige tubuläre Rückresorption) oder erhöhte Protein-Konzentrationen im Plasma (Überproduktion) begründet sein. Entsprechend finden sich bei glomerulären Schäden primär Albumin und bei tubulären Schäden eher niedermolekulare Proteine im Urin, so dass die Zusammensetzung der Proteine Rückschlüsse auf die Art des Nierenschadens zulässt. Die Messung der Proteinurie erfolgt entsprechend der Leitlinien über die Erfassung der quantitativen renalen Parameter UPCR (Protein/ Kreatinin-Ratio im Urin) und UACR (Albumin/ Kreatinin-Ratio im Urin) [149, 176, 184] und für diese Parameter zeigten sich in der Studie GS-US-292-0112 nach Umstellung auf FTC/TAF deutliche Verbesserungen: So war die Proteinurie, gemessen als UPCR, bei 69% der Patienten nach Umstellung nicht mehr klinisch signifikant (<200 mg/g), analog die Albuminurie gemäß UACR (≥ 30 mg/g) bei 53% der Patienten. Signifikante Verbesserungen zeigten sich auch für die renalen Parameter Beta-2 Mikroglobulin (B2M) und Retinolbindendes Protein (RBP) (jeweils gemessen als Ratio über Kreatinin): B2M ist ein kleines Membranprotein, RBP ein kleines Transporterprotein; bei normaler Nierenfunktion werden beide Substanzen im proximalen Tubulus vollständig rückresorbiert, ihr Nachweis im Urin ist daher ein Marker für einen tubulären Schaden. Die Knochendichte stieg sowohl in der Wirbelsäule als auch in der Hüfte signifikant an [185]. Insbesondere in einem bereits renal kompromittierten Patientenkollektiv sprechen die Daten im Hinblick auf das günstige renale und ossäre Nebenwirkungsprofil für einen Einsatz von FTC/RPV/TAF.

Entsprechend beschreiben Smit et al. den therapeutischen Bedarf an NRTI und die klinisch Relevanz von TAF in einer aktuellen Übersichts-Publikation zum Langzeit-Einsatz antiretroviraler Medikation wie folgt [152]:

„For example, nucleoside reverse-transcriptase inhibitors are needed that can be used safely in first-line regimens for individuals with serious cardiovascular disease and chronic kidney disease, such as tenofovir alafenamide, which showed significantly reduced toxic effects in the liver and bone compared with tenofovir disoproxil fumarate in phase 2 clinical trials.“

Zudem erlaubt die zielgerichtete Formulierung von TAF eine deutlich geringere Dosierung und führt damit zu einer erheblich geringeren Substanzexposition für den Patienten: Während bei TDF eine Dosierung von 245 mg TDF eingesetzt wird, ist bei TAF eine Dosierung von 25 mg (respektive 10 mg TAF bei Einsatz in Kombination mit einem geboosterten PI oder INI) ausreichend. Die per se bereits deutlich geringere Dosierung von TAF im Vergleich zu

TDF und das Vorliegen von zwei unterschiedlichen Dosierungen ermöglicht eine dem Kombinationspartner angepasste und damit schlussendlich optimalere Dosierung einer antiretroviralen Therapie. Die im Vergleich zu TDF über 90% geringere Substanzbelastung unter TAF mit potentiell geringeren Nebenwirkungen ist insbesondere bei einer lebenslangen Therapie ein weiterer erheblicher patientenrelevanter Vorteil.

Die klinische Relevanz der verfügbaren Daten und die Bedeutung von TAF zeigt auch die Tatsache, dass das erste TAF-haltige Produkt EVG/COBI/FTC/TAF direkt in die US-amerikanischen Leitlinien der Department of Health and Human Services (DHHS) in die bevorzugte Empfehlung zur Initialtherapie aufgenommen wurde [22], desgleichen in den spanischen Leitlinien der GeSIDA [33] und den italienischen Leitlinien [31]. In den im Dezember 2015 aktualisierten Deutsch-Österreichischen Leitlinien wurde EVG/COBI/FTC/TAF nicht nur direkt in die bevorzugte Empfehlung zur Initialtherapie aufgenommen, sondern es wurde gleichzeitig das analoge TDF-haltige Regime EVG/COBI/FTC/TDF in die alternative Empfehlung herabgestuft [26]; zudem wird explizit darauf hingewiesen, dass „kurz nach dem Erscheinen dieser Leitlinien mit der Verfügbarkeit von TAF in weiteren Ein-Tabletten-Regimen und für freie Kombinationen zu rechnen ist“.

Der in FTC/RPV/TAF enthaltene Kombinationspartner RPV steht derzeit sowohl als Einzelsubstanz als auch in der Kombination mit FTC/TDF zur Verfügung. Der NNRTI zeichnet sich insbesondere auch durch seine sehr gute Verträglichkeit aus, die sowohl für die Einzelsubstanz als auch für die Kombination FTC/RPV/TDF in der Nutzenbewertung zu einem Zusatznutzen bei nicht-vorbehandelten Patienten geführt hat [186, 187]. Von besonderer Bedeutung ist in diesem Zusammenhang vor allem auch, dass RPV neben DTG mittlerweile Bestandteil der zVT für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten ist – dies wurde vom G-BA im Verfahren zu FTC/TAF erstmalig festgelegt [188]. Erwähnenswert ist ebenfalls, dass RPV nicht nur in Deutschland, sondern auch in den Europäischen Leitlinien der EACS (European AIDS Clinical Society) und weiteren mittlerweile der einzige NNRTI ist, der in der Initialtherapie noch bevorzugt empfohlen wird [26, 28, 29].

FTC/RPV/TAF ist also die Kombination aus der klinisch hochrelevanten, auf TDF basierenden Neuentwicklung TAF, die ein speziell im Hinblick auf Niere und Knochen deutlich verbesserten Sicherheitsprofil aufweist, und dem Leitlinien-empfohlenen, sehr gut verträglichen NNRTI RPV.

Zusammenfassung

Das TAF-basierte STR FTC/RPV/TAF ist eine hochwirksame, gut verträgliche, wichtige neue Therapieoption für HIV-infizierte Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, die sich insbesondere durch das verbesserte Sicherheitsprofil von TAF im Vergleich zu TDF auszeichnet.

Mehr als 90% aller HIV-Infizierten, die antiretroviral behandelt werden, erhalten eine NRTI-haltige Therapie; demgegenüber sind mit TDF, ABC und den Cytidin-Analoga FTC und 3TC nur wenige Substanzen aus dieser Klasse heute überhaupt noch „State-of-the-ART“ – und

dies mit Limitationen hinsichtlich des Langzeitsicherheitsprofils und damit des klinischen Einsatzes. Nach der FTC-Zulassung in 2003 steht mit TAF nach mehr als einer Dekade nun eine neue NRTI-Option mit wesentlichen patientenrelevanten Vorteilen zur Verfügung: TAF ist die grundlegende und wichtige Neuentwicklung auf Basis des in der klinischen Praxis als NRTI-Standard eingesetzten TDF. Die innovative molekulare Struktur von TAF verbindet das umfassend untersuchte, sehr gute Wirksamkeitsprofil der intrazellulären Wirksubstanz TFV mit einem verbesserten Sicherheitsprofil durch die chemische Struktur des Alafenamid-Prodrugs: Im Gegensatz zu TDF weist TAF eine hohe Stabilität im Plasma auf und wird erst nach der Aufnahme in die CD4-Zellen in TFV umgewandelt; aufgrund dessen sind die systemischen Plasma-Spiegel von freiem TFV unter TAF um nahezu 90% geringer als unter TDF, während die intrazellulären Spiegel von TFV-Diphosphat deutlich höher sind. Entsprechend erlaubt die zielgerichtete Formulierung von TAF eine deutlich geringere Dosierung und führt damit zu einer erheblich geringeren Substanzexposition und potentiell weniger Nebenwirkungen für den Patienten.

Anders als das freie TFV wird TAF nicht aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert, eine Akkumulation in den Tubuluszellen erscheint – auch aufgrund der deutlich niedrigeren Dosierung – daher unwahrscheinlich. Renale Nebenwirkungen wie unter TDF sind unter TAF insofern kaum zu erwarten; desgleichen andere systemische Nebenwirkungen. Die speziell entwickelte Pharmakokinetik von TAF führt zu einer sehr guten Wirksamkeit und zu einem, insbesondere im Hinblick auf Niere und Knochen günstigen (Langzeit-)Nebenwirkungsprofil, das sich in den vorliegenden klinischen Daten bestätigt. Damit kann TAF nicht nur bei allen Patienten eingesetzt werden, die TDF bekommen, sondern darüber hinaus auch bei den Patienten, die aufgrund von Nieren-Problemen kein TDF (mehr) erhalten dürfen: TAF zeichnet sich also nicht nur durch ein generell verbessertes Sicherheitsprofil aus, sondern deckt damit im Hinblick auf die NRTI genau die bestehende Lücke im therapeutischen Bedarf.

Hinzu kommt, dass TAF im Gegensatz zu TDF in zwei unterschiedlichen Dosierungen zur Verfügung steht und so eine dem Kombinationspartner angepasste und damit optimale Dosierung ermöglicht. Durch die Booster-vermittelte Inhibition des intestinalen Efflux-Transporterproteins P-Glykoprotein (P-gp) wird intestinal aufgenommenes TAF nicht durch P-gp wieder zurück in das Lumen transportiert; infolgedessen gelangt mehr TAF ins Plasma und konsekutiv in die CD4-Zellen. In Kombination mit geboosterten dritten Partnern ist der generelle Substanzbedarf von TAF zur Erreichung der Zielkonzentration in den CD4-Zellen also entsprechend niedriger. Dem trägt die neben der Dosierung von 25 mg TAF zur Verfügung stehende geringere Dosierungsoption von 10 mg TAF Rechnung, die beim Einsatz in Kombination mit einem RTV- oder COBI-geboosterten PI oder INI empfohlen wird. Die per se bereits deutlich geringere Dosierung unter TAF im Vergleich zu TDF wird also je nach Kombinationspartner individualisiert; Substanzexposition und potentielle Nebenwirkungen werden damit zusätzlich optimiert.

RPV zeichnet sich insbesondere auch durch seine sehr gute Verträglichkeit aus, die in der frühen Nutzenbewertung sowohl für die Einzelsubstanz, als auch für die Kombination

FTC/RPV/TDF zu einem Zusatznutzen bei nicht-vorbehandelten Patienten geführt hat [186, 187]; RPV wurde vom G-BA sogar als Kombinationspartner in der zVT für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten festgelegt [188]. Für den deutschen Versorgungskontext bemerkenswert ist ebenfalls, dass RPV der einzige NNRTI ist, der in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien für die Initialtherapie bevorzugt empfohlen wird [26].

Das neue STR FTC/RPV/TAF stellt damit eine wichtige neue Therapieoption für HIV-infizierte Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) dar – dies nicht nur generell, sondern insbesondere auch vor dem Hintergrund der Tatsache, dass der therapeutische Bedarf gerade bei den NRTI besonders hoch ist. Die klinische Relevanz der Vorteile von TAF zeigen sich deutlich durch die Tatsache, dass das erste TAF-haltige Regime EVG/COBI/FTC/TAF direkt in die bevorzugte Empfehlung der in 2015/2016 aktualisierten Leitlinien der DHHS, der GeSIDA und der DAIG/ÖAG aufgenommen wurde [22, 26, 33] – letztere empfehlen das analoge TDF-haltige Regime EVG/COBI/FTC/TDF mit Aufnahme von EVG/COBI/FTC/TAF nur noch alternativ und weisen explizit auf die baldige Verfügbarkeit weiterer TAF-haltiger Produkte hin. RPV wurde aufgrund seiner sehr guten Verträglichkeit nicht nur mit einem Zusatznutzen bewertet und ist sogar Bestandteil der zVT für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten, sondern ist der einzige NNRTI, der initial noch bevorzugt empfohlen wird. Durch die Formulierung als STR reduziert FTC/RPV/TAF zudem das Risiko für selektive Nicht-Adhärenz und unterstützt die notwendige hohe Therapietreue.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das 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.) die jeweils aktuellsten Daten.

Geschlechts und Altersverteilung

Unter den mehr als 83.400 HIV-infizierten Patienten im Jahr 2014 waren rund 68.400 (ca. 82%) Männer und etwa 15.100 Frauen. Der prozentuale Anteil der Männern an den Neuinfektionen war dabei mit 84% (2.700 von 3.200 HIV-Neuinfektionen) noch einmal höher als in den Vorjahren [13]. Auch aktuellere Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (81,2%) häufiger als bei Frauen (18,7%; keine Angaben: 0,1%; Stand: 1. März 2015) [14]. Ende 2013 lebten ca. 200 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren in Deutschland mit der Diagnose HIV [189]; dies entspricht einem Anteil von unter 1%. Im aktuellsten RKI-Bericht zur Epidemiologie von HIV im Jahr 2014 wurden Kinder nicht mehr separat ausgewiesen. HIV-Infektionen traten 2014 in Deutschland, wie in den letzten zehn Jahren, vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auf [13].

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 [190], was sich auch in den aktuellen Zahlen des RKI zu Neuinfektionen einerseits und Todesfällen andererseits widerspiegelt [13].

In der nachfolgenden Tabelle 3-7 ist die Prävalenz von HIV/AIDS in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-7: Prävalenz von HIV/AIDS in Deutschland

	2009 [191]	2010 [192]	2011 [193]	2012 [194, 195]	2013 [189]	2014 [13]
Personen, die mit HIV/AIDS leben	~67.000 (64.000-70.000)	~70.000 (60.000-83.000)	~73.000 (66.000-80.000)	~78.000 (66.000-91.000)	~80.000 (69.000-91.000)	>83.400 (77.000-91.200)
Männer mit HIV/AIDS	~55.000 (52.000-57.500)	~57.000 (49.000-68.000)	~59.000 (53.000-64.500)	~63.000 (53.000-74.000)	~65.000 (56.000-75.000)	>68.400 (63.200-74.700)
Frauen mit HIV/AIDS	~12.000 (11.700-12.500)	~13.000 (11.000-16.000)	~14.000 (12.700-15.200)	~14.000 (13.000-15.000)	~15.000 (12.000-17.000)	>15.100 (13.700-16.800)
darunter Kinder (<15 Jahre)	~200	~200	~200	~200	~200	nicht berichtet
Personen mit nicht-diagnostizierter HIV-Erkrankung	nicht berichtet	nicht berichtet	~14.000 (12.000-15.000)	~14.000 (13.000-15.000)	~14.000 (10.000-17.000)	>13.200 (12.100-14.700)

	2009 [191]	2010 [192]	2011 [193]	2012 [194, 195]	2013 [189]	2014 [13]
Gesamtzahl HIV/AIDS-Fälle seit Beginn der Epidemie	~86.500 (84.000-90.000)	~91.000 (82.000-103.000)	~100.000 (91.000-110.000)	~94.000 (84.000-110.000)	94.847 [190]	nicht berichtet
Patienten, die mit AIDS leben	~11.300	~12.000 ^a	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	15.750 [14]
Gesamtzahl AIDS-Fälle seit Beginn der Epidemie	~36.500	~37.000 ^a	nicht berichtet	nicht berichtet	~29.800 [190]	30.474 [14]
Todesfälle im jeweiligen Jahr	~550	~550	~500 (400-600)	~550 (530-580)	~550 (520-570)	480 (460-510)
Gesamtzahl Todesfälle seit Beginn der Epidemie	~28.000	~29.000 (27.000-30.000)	~27.000 (25.000-30.000)	~27.000 (26.000-28.000)	~28.000 (27.000-28.000)	27.600 (26.500-28.700)
^a Errechnete Fälle aus 2009 und der neudiagnostizierten AIDS-Fälle aus 2010. AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV=Humanes Immundefizienzvirus						

Das RKI schätzt, dass mit Stand Ende 2014 in Deutschland mehr als 83.400 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 verändert. Die Zahl der Menschen, die mit AIDS leben, wurde für die Jahre 2011 bis 2013 nicht berichtet; für das Jahr 2014 ergibt nach den Angaben des RKI eine Zahl von 15.750 Menschen [13].

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 [195]. 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 [190]. 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“ [194].

Die geschätzte Zahl der HIV-Neuinfektionen ist nach einem in den letzten Jahren beobachteten Plateau von knapp 3.000 Neuinfektionen pro Jahr aktuell wieder leicht gestiegen und lag im Jahr 2014 bei etwa 3.200 [13]. Die Gesamtzahl der HIV-Erstdiagnosen wurde aktuell für das Jahr 2014 mit 3.700 Fällen berichtet [13]. 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 [14]. 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 geschätzt [13]. Die Anzahl der nicht-diagnostizierten HIV-Infizierten liegt seit dem ersten berichteten Jahr 2011 unverändert zwischen 12.000 und 15.000 Personen.

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

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

	2009 [191]	2010 [192]	2011 [193]	2012 [194, 195]	2013 [189]	2014 [13]
HIV-Neuinfektionen	~3.000	~3.000 (2.700-3.300)	~2.700 (2.400-3.000)	~3.400 (3.100-3.600)	~3.200 (3.000-3.400)	3.200 (3.000-3.400)
Männer	~2.650	~2.700 (2.500-3.000)	~2.300 (2.000-2.525)	~3.000 (2.800-3.200)	~2.700 (2.600-3.000)	2.700 (2.500-2.900)
Frauen	~350	~290 (260-330)	~400 (380-475)	~410 (360-500)	~460 (410-530)	460 (390-560)
HIV-Erstdiagnosen [14]	2.868	2.715	2.700	2.978	3.288	3.700 (3.600-3.900) [13]
Männer	2.394 (83,5%)	2.302 (84,8%)	2.269 (84,0%)	2.522 (84,7%)	2.694 (81,9%)	nicht berichtet
Frauen	458 (16,0%)	402 (14,8%)	424 (15,7%)	454 (15,2%)	592 (18,0%)	nicht berichtet
HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt ^a	nicht berichtet	nicht berichtet	~1.000 (900-1.100)	~820 (750-890)	1.100 (1.100-1.300)	1.100 (1.000-1.200)
^a klinisches AIDS oder <200 CD4-Zellen/mm ³ AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV=Humanes Immundefizienzvirus						

Mit antiretroviraler Therapie behandelte HIV/AIDS-Patienten in Deutschland

Die folgende Tabelle 3-9 stellt die Zahl der HIV/AIDS-Patienten dar, die in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2014 mit antiretroviraler Therapie behandelt wurden.

Tabelle 3-9: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/ AIDS-Patienten in Deutschland

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Personen, die mit HIV/ AIDS leben (umfasst diagnostizierte und nicht-diagnostizierte HIV-Infektionen)	~67.000 (64.000-70.000) [191]	~70.000 (63.000-83.000) [192]	~73.000 (66.000-80.000) [193]	~78.000 (66.000-91.000) [194, 195]	~80.000 (69.000-91.000) [189]	>83.400 (77.000-91.200) [13]
Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/ AIDS leben	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	~64.000 ^a	~66.000 ^a	~70.100 (64.200-77.400) [13]
Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/ AIDS-Patienten	~43.000 [196]	~50.000 [196]	~52.000 [193]	~50.000 [194, 195]	~54.000 [189]	~57.600 (54.200-61.000) [13]
Anteil der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/ AIDS-Patienten an Personen, die mit HIV/ AIDS leben	64,1%	71,4%	71,2%	64,1%	67,5%	69,1%
Anteil der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/ AIDS-Patienten an Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben	-	-	-	78,1%	81,8%	82,2%
HIV-Infizierte, die auf eine antiretrovirale Therapie eingestellt werden	4.002 ^b	~5.000 ^b	~5.200 ^b	~5.000 ^b	~5.000 ^b	~5.000 ^b
^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. ^b Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie [196]. AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV=Humanes Immundefizienzvirus						

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 [13]: Insgesamt wurden im Jahr 2014 etwa 57.600 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. 82,2% [13] und zeigt damit einen leichten Anstieg gegenüber den beiden berichteten Vorjahren.

Ausgehend von 83.400 Personen, die im Jahr 2014 mit HIV/AIDS leben, verbleiben somit ca. 26.000 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 13.000 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 vergleichbare Anzahl HIV-Infizierter (ca. 13.000) ist zwar diagnostiziert, wird jedoch noch nicht antiretroviral behandelt.

Neueinstellungen

Vor dem Hintergrund der im Dezember 2015 aktualisierten Deutsch-Österreichischen Leitlinien mit Indikationsstellung für jeden HIV-Infizierten ist davon auszugehen, dass der größte Teil der derzeit 13.000 diagnostizierten, jedoch nicht behandelten Personen über die nächsten Monate und Jahre nach und nach auf eine antiretrovirale Therapie eingestellt werden wird. Die Voraussetzung für den Beginn einer antiretroviral Therapie ist dabei die gestellte HIV-Diagnose. Da die Zahl der nicht-diagnostizierten HIV-Infizierten seit 2011 unverändert bei 12.000 bis 15.000 Personen liegt und es auch keinen Grund für die Annahme gibt, dass diese sich in Zukunft maßgeblich verändert (so beispielsweise eine Verstärkung Diagnose-fördernder Maßnahmen wie Test-Initiativen), bleiben die nicht-diagnostizierten HIV-Infizierten bei der Ermittlung der Patienten, die mit einer Therapie beginnen, unberücksichtigt. Im Jahr 2009 begannen nach Angaben des RKI insgesamt 4.002 Patienten mit einer antiretroviral Initialtherapie (aktuellere Daten des RKI zum Therapiebeginn liegen nicht vor) – dies entspricht knapp 10% aller behandelten HIV-Infizierten [196]. Basierend auf Verordnungszahlen (IMS PharmaScope) und darauf beruhenden eigenen Berechnungen zu Patientenzahlen und Therapiebeginn wird davon ausgegangen, dass im Jahr 2015 etwa 5.200 HIV-Infizierte mit einer antiretroviral Therapie begonnen haben.

Umstellungen der Therapie

Die Umstellung einer antiretroviral Therapie kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapien, Patientenwunsch oder potentiellen Interaktionen notwendig sein. Virologisches Versagen ist aufgrund der hohen Wirksamkeit der vorhandenen Therapien nur noch selten ein Grund für eine Therapieumstellung [110, 111]. Hauptgründe sind mittlerweile Adhärenzprobleme und Nebenwirkungen [38, 39].

Die Daten der ART-CC zeigen hohe Umstellungsraten für Patienten mit einer NNRTI-basierten und einer PI-basierten Therapie [110]: Die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung lag bei 25% bezogen auf ein Jahr und 47% bezogen auf drei Jahre. Im Vergleich mit älteren Kohorten-Daten [140] zeigt sich ein deutlicher Rückgang der jährlichen Umstellungsrate, der aus der Verfügbarkeit neuer Regime mit verbesserten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofilen resultiert. Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die im letzten Jahr 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 ersten Jahr lag bei 26%, nach drei Jahren war bei nahezu der Hälfte der Patienten mindestens eine Substanz des Initialregimes gewechselt worden [111]. Dies konnten auch Cicconi et al. zeigen, die verschiedene Beobachtungszeiträume miteinander verglichen: Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Therapie aufgrund von Unverträglichkeit umgestellt wurde, war im jüngsten Beobachtungszeitraum deutlich geringer als in den vorhergehenden, älteren Perioden [139].

Basierend auf diesen Kohorten-Daten und eigenen verordnungsbasierten Berechnungen wird von einer jährlichen Umstellungsrate von 23% für die Jahre 2014 und 2015 ausgegangen. Basierend auf diesen Annahmen wechselten im Jahr 2014 beziehungsweise 2015 13.248 beziehungsweise 14.329 HIV-Patienten ihre Therapieregime. Auch für die folgenden Jahre wird analog zu 2015 jeweils von einem Anteil von 23% „Switch-Patienten“ ausgegangen, das heißt, pro Jahr werden etwa 23% aller behandelten Patienten umgestellt. Diese Annahme stellt keinerlei Einschränkung der Zielpopulation dar, sondern spiegelt ausschließlich die tatsächliche Verordnungsrealität wider.

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 3-10: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2012 bis 2021

Jahr	HIV-Neuinfektionen	Antiretrovirale Initialtherapie	Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten	Mit antiretroviraler Therapie behandelte HIV/AIDS-Patienten, die die Therapie wechseln
2012	~3.400 (3.100-3.600) [194, 195]	~5.000 ^a	~50.000 [194, 195]	11.500 (23%)
2013	~3.200 (3.000-3.400) [189]	~5.000 ^a	~54.000 [189]	12.420 (23%)
2014	~3.200 (3.000-3.400) [13]	~5.000 ^a	~57.600 [13]	13.248 (23%)
2015	~3.200 (3.000-3.400)	~5.200	62.300 ^b	14.329 (23%)
2016	~3.200 (3.000-3.400)	~5.300	67.100 ^b	15.433 (23%)
2017	~3.200 (3.000-3.400)	~5.400	72.000 ^b	16.560 (23%)
2018	~3.200 (3.000-3.400)	~5.500	77.000 ^b	17.710 (23%)
2019	~3.200 (3.000-3.400)	~5.500	82.000 ^b	18.860 (23%)
2020	~3.200 (3.000-3.400)	~5.500	87.000 ^b	20.010 (23%)
2021	~3.200 (3.000-3.400)	~5.500	92.000 ^b	21.160 (23%)
^a Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie von ca. 10% aller mit einer antiretroviralen Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten [196]. ^b Angenommene Todesfälle: 500 Patienten/ Jahr [13] AIDS=Acquired Immunodeficiency Syndrome, HIV=Humanes Immundefizienzvirus				

Nach den Angaben des RKI wurden für die Jahre 2012 bis 2015 insgesamt ca. 3.400 beziehungsweise 3.200 HIV-Neuinfektionen gemeldet [13, 189, 195]. Der Schätzung des RKI zufolge leben außerdem im Jahr 2014 ca. 13.000 Personen in Deutschland, die mit HIV infiziert, aber noch nicht diagnostiziert sind [13]. 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 (± 200) jährlich liegen wird, respektive maximal leicht zunimmt.

Unter der Annahme, dass sich die Neuinfektionen und -diagnosen nicht in einem nennenswerten Umfang verändern, und ausgehend von den Zahlen des RKI für 2014 sowie den Empfehlungen der zu dieser Zeit gültigen Deutsch-Österreichischen Leitlinien, gehen wir bis 2015 von ca. 5.000 Patienten und 2016 von 5.200 Patienten aus, die pro Jahr mit einer antiretroviral Therapie beginnen. Nach den im Dezember 2015 aktualisierten Deutsch-Österreichischen Leitlinien mit Indikationsstellung für jeden HIV-Infizierten ist davon auszugehen, dass sich diese in die klinische Praxis übersetzen wird und die Zahl der Neueinstellungen pro Jahr damit kontinuierlich ansteigt – die Dynamik dessen kann zu diesem Zeitpunkt allerdings lediglich geschätzt werden. Damit und vorausgesetzt, dass sich auch die Zahl der Todesfälle in den nächsten Jahren nicht nennenswert ändert, ist in den nächsten Jahren eine sowohl absolut als auch relativ steigende Anzahl von antiretroviral therapierten HIV/ AIDS-Patienten zu erwarten.

Im Hinblick auf die „Switch-Patienten“ wird für die folgenden Jahre analog zu 2015 jeweils von einem Anteil von 23% ausgegangen, das heißt jährlich werden etwa 23% aller behandelten Patienten umgestellt, da bei diesen Patienten ein Grund oder eine Indikation für eine Umstellung vorliegt. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass 77% aller antiretroviral behandelten Patienten weiterhin ihre bestehende Therapie einnehmen, weil kein Grund für eine Umstellung vorliegt. Grundsätzlich ist es nicht unwahrscheinlich, dass die jährliche Umstellungsrate aufgrund der immer wirksameren und vor allem auch immer verträglicheren antiretroviral Therapie-Optionen in den kommenden Jahren sinkt. Dies ist derzeit jedoch Spekulation und lässt sich (noch) nicht mit Daten aus Kohorten oder Verordnungsdaten belegen, insofern wird auch weiterhin von einer jährlichen Umstellungsrate von 23% ausgegangen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Odefsey [®] wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Therapienaive Patienten: 3.412 ^a 10.496 ^b Vorbehandelte Patienten: 13.612 ^a 59.183 ^b Gesamtpopulation: 17.024 ^a 69.679 ^b	Therapienaive Patienten: 2.968 ^a 9.131 ^b Vorbehandelte Patienten: 11.842 ^a 51.489 ^b Gesamtpopulation: 14.810 ^a 60.620 ^b
^a Diese Angabe berücksichtigt [197-200]: - nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA) - vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln ^b Diese Angabe berücksichtigt [197-200]: - nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA) - vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Wie oben beschrieben, haben in den Jahren 2012-2014 ca. jeweils 5.000 Patienten und 2015 ca. 5.200 Patienten mit einer antiretroviralen Initialtherapie begonnen. Ausgehend von diesen Zahlen wird basierend auf der mehrfach zitierten START-Studie sowie der konsekutiven Änderung der Deutsch-Österreichischen Leitlinie, die im April 2016 veröffentlicht wurde, für die folgenden Jahre eine zu diesem Zeitpunkt nur schätzbare Zunahme der jährlichen Neueinstellungen angenommen. Entsprechend wird für das Jahr 2016 von 5.300 HIV-Infizierten ausgegangen, die eine Therapie beginnen und wir übernehmen diese Zahl für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der

Zielpopulation (Tabelle 3-12). Bei den antiretroviral vorbehandelten HIV-Patienten geht die Prognose für 2016 von etwa 15.433 Patienten aus, die die Therapie wechseln; diese Zahl basiert auf den beschriebenen Umstellungsrate aus einer großen Kohorte sowie den Angaben des RKI zur Anzahl der behandelten Patienten. Diese Zahlen stellen somit ein Abbild der tatsächlichen Versorgungsrealität dar.

Die Anzahl der Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-Infektion kann aus den vorliegenden Daten nicht genau angegeben werden. 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 3-7); die analogen Daten für 2014 wurden vom RKI nicht separat berichtet und zur Population der Jugendlichen zwischen 15 und 17 Jahren gibt es keine Angaben. Da die HIV-Infektionen in Deutschland in den letzten zehn Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auftraten [13] und die Anzahl der Mutter-Kind-Transmissionen weniger als zehn Infektionen/Jahr beträgt, wird davon ausgegangen, dass der Anteil der Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren, die entsprechend der Zulassung mit FTC/RPV/TAF behandelt werden können, unter 1% der errechneten Zielpopulation liegt. Wie der G-BA selbst anmerkt, lässt diese Angabe keine adäquate Quantifizierung der Patientenpopulation der Jugendlichen zu [197, 198]. Daher werden Jugendliche ab 12 Jahren bei der Ermittlung respektive Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen nicht gesondert aufgeführt und im Weiteren wird nur noch von der Gesamtpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten, respektive vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren ausgegangen. Dieses Vorgehen wurde vom G-BA in den Verfahren zu DTG (2014-02-15-D-099) und DTG/ABC/3TC (2014-10-01-D-131) durch die entsprechenden Beschlüsse sowie in den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen bestätigt [197, 198].

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 [26]. Entsprechend sollte eine Therapie mit FTC/RPV/TAF nur bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/mL begonnen werden, bei denen keine resistenzassoziierten Mutationen gegen RPV, FTC und/ oder TAF vorliegen. Aufgrund von Primärresistenzen oder erworbenen Resistenzen gegen einen der antiretroviralen Wirkstoffe ist somit die Therapie mit FTC/RPV/TAF für einige Patienten nicht geeignet.

Resistenzen

Nicht-vorbehandelte Patienten

Primärresistenzen gegen NRTI

Die RESINA-Studie aus Nordrhein-Westfalen zeigte HI-Viren mit resistenzassoziierten Mutationen gegen NRTI bei 5,8% der untersuchten Patienten [44]; zum gleichen Ergebnis

kam eine Untersuchung der Deutschen HIV-1 Serokonverter-Kohorte mit einer Rate von 6% [45]. Diese Resistenzrate umfasst alle mit einer Resistenz gegen irgendeine Substanz aus der Klasse der NRTI assoziierten Virusmutanten. Streng genommen müssten bei der Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation nur die Resistenzen gegen TAF und FTC berücksichtigt werden und nicht die Resistenzen gegen NRTI. Da für diese Berechnung jedoch nur unzureichende Daten vorliegen, wird die Gesamtrate der NRTI-assoziierten Primärresistenzen zugrunde gelegt. Durch die Primärresistenzen gegen NRTI ist somit gemäß der aktuellen Datenlage bei 5,9% der Patienten eine Therapie mit FTC/RPV/TAF nicht angezeigt. Bezogen auf die 5.300 antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten in der Zielpopulation sollten aufgrund von Primärresistenzen gegen NRTI 313 Patienten nicht mit FTC/RPV/TAF behandelt werden.

Primärresistenzen gegen NNRTI

Die RESINA-Studie zeigte HI-Viren mit resistenzassoziierten Mutationen gegen NNRTI bei 2,8% der untersuchten Patienten [44], zu einem vergleichbaren Ergebnis kam eine Untersuchung der Deutschen HIV-1 Serokonverter-Kohorte mit einer Rate von 2,4% [45]. Gewichtet wird von einer Primärresistenz gegen NNRTI bei 2,6% der Patienten ausgegangen. Bezogen auf die 5.300 antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten in der Zielpopulation sollten aufgrund von Primärresistenzen gegen NNRTI 138 Patienten nicht mit FTC/RPV/TAF behandelt werden.

Primärresistenzen gegen NRTI und NNRTI

Gemäß RESINA-Studie waren 1,9% der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten mit Viren mit resistenzassoziierten Mutationen gegen $\geq$ zwei Substanzklassen infiziert [44]; in der Deutschen HIV-1 Serokonverter-Kohorte lag der Anteil von Patienten mit Viren mit resistenzassoziierten Mutationen gegen $\geq$ zwei Substanzklassen bei 1,5% [45]. Entsprechend der klinischen Behandlungsrealität ist davon auszugehen, dass die resistenzassoziierten Mutationen gegen $\geq$ zwei Substanzklassen die Klasse der NRTI und eine Kombinationspartner-Klasse umfassen. Gewichtet wird somit von 1,7% und damit 90 antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ausgegangen, die eine Primärresistenz gegen NRTI und NNRTI aufweisen (da keine genaueren Angaben zur Verfügung stehen, welche dieser Patienten eine gleichzeitige Resistenz gegen NRTI und NNRTI oder gegen NRTI und PI aufweisen, kommt es bei Verwendung dieser Zahlen zur Berechnung der Patienten, die eine gleichzeitige Resistenz gegenüber NRTI und NNRTI aufweisen, zu einer leichten Überschätzung). Diese sind bei den oben ermittelten Patientenzahlen mit Primärresistenzen gegen NRTI oder NNRTI mindernd zu berücksichtigen. Insgesamt liegt also bei 90 Patienten eine gleichzeitige Primärresistenz gegen NRTI und NNRTI vor, hinzu kommen 223 Patienten³ mit einer singulären NRTI-Mutation und 48 Patienten⁴ mit einer singulären NNRTI-Mutation. Insgesamt sollten also 361 Patienten aufgrund von Primärresistenzen gegen

³313 Patienten mit NRTI-Primärresistenz abzüglich 90 Patienten mit gleichzeitiger NNRTI-Primärresistenz

⁴138 Patienten mit NNRTI-Primärresistenz abzüglich 90 Patienten mit gleichzeitiger NRTI-Primärresistenz

NRTI und/oder NNRTI nicht mit FTC/RPV/TAF behandelt werden und es verbleiben 4.939 Patienten in der Zielpopulation.

Vorbehandelte Patienten

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

Erworbene Resistenzen gegen NRTI

FTC selektiert für die M184V-Mutation, TAF selektiert ebenso wie TDF für die K65R-Mutation. Obwohl in vitro-Daten darauf hindeuten, dass TAF virologisch wirksamer ist als TDF (dies sogar bei TDF-resistenten Isolaten [201]) und die Resistenzrate entsprechend niedriger sein könnte, werden in Ermangelung von aussagekräftigen Real-Life-Daten zur K65R-Mutation unter TAF die Prävalenzen der K65R-Mutation unter TDF berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund werden Daten zur Prävalenz dieser Signaturmutationen herangezogen – archivierte Primärmutationen sind in der Prävalenz-Analyse 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) [202]. 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) [203]. 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% [204].

Gewichtet man die Prävalenzen aus den Datensätzen entsprechend der Fallzahl und extrapoliert die Prävalenz-Entwicklung, ergeben sich folgende geschätzte Prävalenzen für das Jahr 2016: 10,2% für die M184V (FTC) und 1,2% für die K65R (TDF).

Erworbene Resistenzen gegen NNRTI

NNRTI selektieren verschiedene resistenzassoziierte Mutationen; unter diesen stellt die K103N die häufigste Mutation dar und wird aus diesem Grund als Signaturmutation herangezogen. Aus den bereits zitierten Daten von Charpentier et al. ergibt sich, dass die Prävalenz der K103N-Mutation von 15,7% auf 7,4% (1,7%/Jahr) sinkt [202]; der Abfall wird bestätigt durch die Daten von Miller et al, die zeigen, dass die Prävalenz der K103N-Mutation von 32,2% auf 17,9% (2,0%/Jahr) sinkt [203]. Gewichtet ergibt sich für die K103N-Mutation eine geschätzte Prävalenz von 11,4% für das Jahr 2016.

Erworbene Resistenzen gegen NRTI und NNRTI

Da diese Resistenzmutationen bei vorbehandelten Patienten gerade bei NNRTI-Mutationen in den meisten Fällen vergesellschaftet auftreten [205, 206] und die K103N die häufigste

Mutation ist, stellt die für 2016 extrapolierte Prävalenz der K103N die Basis für die Berechnung dar. Bezogen auf die 15.433 Patienten, die 2016 voraussichtlich die Therapie wechseln, dürften entsprechend maximal 1.759 Patienten (11,4%) nicht mit FTC/RPV/TAF behandelt werden und es verbleiben 13.674 Patienten in der Zielpopulation.

Ein Caveat bei der Interpretation der Daten sind trotz fast identischer Leitlinienempfehlungen die nationalen Verordnungsgewohnheiten im Hinblick auf die Substanzklassenwahl; dessen ungeachtet bietet die gewichtete Kombination der Datensätze eine gute Orientierung.

Nierenfunktion (Antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten)

Des Weiteren soll die Therapie bei Patienten mit einer $eGFR_{CG}$ unterhalb von 30 mL/min nicht eingeleitet werden. Zur Abschätzung der Patientenzahl mit einer $eGFR_{CG}$ unter 30 mL/min wurden die Daten der D:A:D-Kohorte, einer prospektiven Kohorten-Kollaboration von >49.000 HIV-Infizierten aus elf Kohorten in Europa, Australien und den Vereinigten Staaten herangezogen: Laut einer Studie bei 35.192 analysierten HIV-positiven Personen liegt die $eGFR$ ($eGFR_{CG}$, standardisiert mit der Körperoberfläche) zu Baseline bei 135 Patienten unter 30 mL/min/1,73 m² (0,4%) [207]. Eingeschlossen wurden sowohl antiretroviral nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte HIV-Infizierte; es wird davon ausgegangen, dass die Verteilung der $eGFR$ zu Baseline in beiden Gruppen gleich ist. Holman et al. kamen bei der Auswertung der Daten der niederländischen ATHENA-Kohorte mit zwei unterschiedlichen Untersuchungsmethoden bei insgesamt 10.840 Patienten auf 45 beziehungsweise 50 Patienten mit einer $eGFR_{CG}$ unter 30 mL/min (0,42-0,46%) [208]. Insgesamt wird zur Berechnung der Patienten in der Zielpopulation von einem prozentualen Anteil von 0,45% ausgegangen, die eine $eGFR_{CG}$ unter 30 mL/min aufweisen und somit nicht für eine Therapie mit FTC/RPV/TAF in Frage kommen. Bezogen auf die nach Berücksichtigung der Resistenzen verbleibenden Zielpopulationen von 4.939 antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten, die 2016 eine Initialtherapie beginnen, und von 13.674 antiretroviral vorbehandelten Patienten, die 2016 voraussichtlich die Therapie wechseln, dürften entsprechend 22 respektive 62 Patienten (0,45%) nicht mit FTC/RPV/TAF behandelt werden.

Von den 5.300 antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten, die 2016 voraussichtlich eine Initialtherapie beginnen, verbleiben somit 4.917 Patienten in der Zielpopulation, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind und die eine $eGFR_{CG}$ über 30 mL/min aufweisen. Von den 15.433 antiretroviral vorbehandelten Patienten, die 2016 voraussichtlich die Therapie wechseln, verbleiben somit 13.612 Patienten in der Zielpopulation, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind und die eine $eGFR_{CG}$ über 30 mL/min aufweisen.

Viruslast

Nicht-vorbehandelte Patienten

Eine Therapie mit FTC/RPV/TAF darf nur bei Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL begonnen werden. Zur Ausgangsviruslast bei Therapiebeginn liegen aktuelle Daten aus dem deutschen Versorgungskontext vor: Die von

der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (DAGNÄ) initiierte PROPHET-Studie (Prospektive klinische und pharmako-ökonomische Studie verschiedener antiretroviraler Primärtherapien) ist eine multizentrische Kohortenstudie, in der insgesamt 480 therapienaive, chronisch HIV-infizierte Patienten in drei Armen (PI, NNRTI und INI) zu je 160 Patienten prospektiv über 24 Monate beobachtet werden [209]. Sowohl universitäre als auch ambulante DAGNÄ-Zentren (Schwerpunktpraxen) aus ganz Deutschland sind beteiligt, um eine möglichst repräsentative Patientenpopulation zu gewährleisten. In der PROPHET-Studie wurde naturgemäß auch die Ausgangsviruslast zu Therapiebeginn erfasst und insgesamt hatten 30,6% der Patienten eine Viruslast, die oberhalb von 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL lag. Entsprechend lag die Viruslast bei 69,4% der Patienten bei ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL. Daraus ergeben sich 3.412 Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind, die eine Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL aufweisen und deren eGFR_{CG} bei über 30 mL/min liegt.

Vorbehandelte Patienten

Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Therapie-Regime ist eine Therapieumstellung aufgrund von virologischem Versagen heutzutage generell sehr selten. Die meisten Patienten, die ihre Therapie wechseln, sind somit virologisch supprimiert. Da auch bei einer Umstellung einer Therapie aufgrund virologischen Versagens die Patienten nicht auf dem versagenden Regime belassen werden, bis die Kopienzahl von 100.000 Kopien/mL überschritten wird, reduziert sich die vorbehandelte Zielpopulation von 13.612 Patienten aufgrund der Viruslast-Beschränkung nicht weiter.

Legt man 70.728.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2015 (Stand März 2016) gesetzlich krankenversichert waren [210], und eine Bevölkerungszahl von 81.300.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2015 zugrunde [211], ergibt sich ein Anteil von ca. 87% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

Tabelle 3-12: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen ^a	5.300
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln ^a	15.433
Gesamt 20.733	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind (Primärresistenzen gegen NRTI: 5,9%; gegen NNRTI: 2,6%; gegen NRTI und NNRTI: 1,7%)	4.939
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind (Resistenzen gegen NRTI und NNRTI: 11,4%)	13.674
Gesamt 18.613	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind und die eine eGFR _{CG} >30 mL/min haben (Anteil der Patienten mit einer eGFR _{CG} unter 30 mL/min: 0,45%)	4.917
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind und die eine eGFR _{CG} >30 mL/min haben (Anteil der Patienten mit einer eGFR _{CG} unter 30 mL/min: 0,45%)	13.612
Gesamt 18.529	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind, die eine Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und die eine eGFR _{CG} >30 mL/min haben (Anteil der Patienten mit einer Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL: 69,4%)	3.412
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind, die eine Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und die eine eGFR _{CG} >30 mL/min haben (Anteil der Patienten mit einer Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL: vernachlässigbar)	13.612
Gesamt 17.024	

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Anzahl der GKV-Patienten (87%), die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TDF oder FTC assoziiert sind, die eine Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und die eine $eGFR_{CG} > 30$ mL/min haben	2.968
Anzahl der GKV-Patienten (87%), die die Therapie wechseln und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TDF oder FTC assoziiert sind, die eine Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und die eine $eGFR_{CG} > 30$ mL/min haben	11.842
Gesamt 14.810	
^a Annahmen für das Jahr 2016 $eGFR_{CG}$ =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance); FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus 1, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TDF=Tenofovir	

Die in Tabelle 3-12 dargestellten Zahlen berücksichtigen sowohl für die grundsätzliche Zahl der Neueinstellungen als auch für die Zahl der Umstellungen die Versorgungsrealität und stellen damit in beiden Populationen eine realistische Abschätzung der tatsächlichen Obergrenze der Patientenzahlen dar.

Berücksichtigt man entsprechend der Dossier-Vorgabe, dass eine Therapie mit FTC/RPV/TAF grundsätzlich bei allen nicht-vorbehandelten Patienten, respektive HIV-Infizierten zur Anwendung kommen könnte und des Weiteren alle Patienten auf FTC/RPV/TAF umgestellt werden könnten, ergeben sich die in Tabelle 3-13 dargestellten theoretischen Patientenzahlen in der Zielpopulation. Aufgrund der Tatsache, dass sich die Anzahl der nicht diagnostizierten HIV-infizierten Personen seit 2011 nicht verändert hat und die Diagnose die Grundvoraussetzung für den Therapiebeginn darstellt, sind bei den nicht-vorbehandelten Patienten explizit nur die bereits diagnostizierten Patienten und nicht die nicht-diagnostizierten Patienten einzuschließen – dies entspricht auch dem Verfahren des G-BA in den bisherigen Verfahren zu antiretroviralen Produkten.

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

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen ^a	16.300 ^b
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln ^a	67.100
Gesamt 83.400	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind (Primärresistenzen gegen NRTI: 5,9%; gegen NNRTI: 2,6%; gegen NRTI und NNRTI: 1,7%)	15.192
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind (Resistenzen gegen NRTI und NNRTI: 11,4%)	59.451
Gesamt 74.642	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind und eine eGFR _{CG} >30 mL/min haben (Anteil der Patienten mit einer eGFR _{CG} unter 30 mL/min: 0,45%)	15.123
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind und eine eGFR _{CG} >30 mL/min haben (Anteil der Patienten mit einer eGFR _{CG} unter 30 mL/min: 0,45%)	59.183
Gesamt 74.306	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind, die eine Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und die eine eGFR _{CG} >30 mL/min haben (Anteil der Patienten mit einer Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL: 69,4%)	10.496
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind, die eine Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und die eine eGFR _{CG} >30 mL/min haben (Anteil der Patienten mit einer Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL: vernachlässigbar)	59.183
Gesamt 69.679	
Anzahl der GKV-Patienten (87%), die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind, die eine Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und eine eGFR _{CG} >30 mL/min haben	9.131

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Anzahl der GKV-Patienten (87%), die die Therapie wechseln und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind, die eine Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und eine $eGFR_{CG} > 30$ mL/min haben	51.489
Gesamt 60.620	
^a Annahmen für das Jahr 2016 ^b Summe aus den geschätzten 3.200 Patienten, die 2016 eine HIV-Neuinfektion haben und dem Pool der 13.000 diagnostizierten, aber noch nicht behandelten Patienten $eGFR_{CG}$ =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance); FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV 1=Humanes Immundefizienzvirus 1, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TFV=Tenofovir	

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
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	2.968 ^a 9.131 ^b
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Kein Zusatznutzen	11.842 ^a 51.489 ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralaftamid	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1- Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Kein Zusatznutzen	- ^c
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralaftamid	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1- Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind.	Kein Zusatznutzen	- ^c
^a Diese Angabe berücksichtigt [197-200]: - nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA) - vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln ^b Diese Angabe berücksichtigt [197-200]: - nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA) - vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten ^c Analog zur Vorgehensweise des G-BA wird die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg nicht gesondert aufgeführt. FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TFV=Tenofovir			

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.

Auf Basis der HIV-Neudiagnosen respektive -infektionen wurde, wie oben beschrieben, eine Zahl von ca. 2.968, respektive 9.131 antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen (Zielpopulation) ermittelt, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen oder beginnen könnten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind, die eine Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und eine berechnete eGFR_{CG} >30 mL/min haben und die gesetzlich versichert sind. Auf Basis der antiretroviral therapierten HIV-Patienten, die die Therapie wechseln oder wechseln könnten, wurde, wie oben beschrieben, eine Zahl von ca. 11.842, respektive 51.489 antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen (Zielpopulation)

ermittelt, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, TFV oder FTC assoziiert sind, die eine Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und eine berechnete $eGFR_{CG} > 30$ mL/min haben und die gesetzlich versichert sind.

Sowohl die Daten der bisherigen klinischen Studien zu RPV und FTC/TAF als auch die bisher eingereichten Dossiers im HIV-Bereich lassen nicht erwarten, dass innerhalb der jeweiligen Zielpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten und der vorbehandelten HIV-Infizierten Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind. Somit kann der für die jeweilige Populationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten HIV-Infizierten für FTC/RPV/TAF beanspruchte Zusatznutzen jeweils auf die gesamte Patientenpopulation übertragen werden.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Krankheitsbild, therapeutischer Bedarf

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien [22, 26, 28-33, 132-135] und ausgewählter Sekundärliteratur [15] und den dort zitierten Quellen entnommen. Weitere Literatur entstammt der internen Datenbank von Gilead Sciences GmbH.

Epidemiologie

Die Daten zur Epidemiologie von HIV/AIDS in Deutschland basieren im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI zur Epidemiologie der HIV-Infektion in Deutschland und zur ClinSurv-Kohorte. Die Angaben zu den eGFR-Werten (Angaben zur eGFR_{CG}) stammen aus einer Präsentation zur D:A:D-Studie (eGFR_{CG} standardisiert mit der Körperoberfläche) [207] und einer zur ATHENA Kohorte [208]. Die Daten zur Resistenz wurden der RESINA-Studie [44], der Serokonverter-Studie [45] sowie weiteren Veröffentlichungen [201-206] entnommen. Angaben zur Viruslast wurden der PROPHET-Studie entnommen [209].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- [1] Rockstroh JK. 1. Einleitung. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [2] O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. The New England journal of medicine. 1996 Feb 15;334(7):426-31.
- [3] Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. Nature. 1989 Mar 16;338(6212):251-3.
- [4] Pantaleo G, Fauci AS. Tracking HIV during disease progression. Current opinion in immunology. 1994 Aug;6(4):600-4.
- [5] Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature. 1995 Jan 12;373(6510):123-6.
- [6] Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science. 1996 Mar 15;271(5255):1582-6.
- [7] Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature. 1995 Jan 12;373(6510):117-22.
- [8] Gruters RA, Terpstra FG, De Jong R, Van Noesel CJ, Van Lier RA, Miedema F. Selective loss of T cell functions in different stages of HIV infection. Early loss of anti-CD3-induced T cell proliferation followed by decreased anti-CD3-induced cytotoxic T lymphocyte generation in AIDS-related complex and AIDS. European journal of immunology. 1990 May;20(5):1039-44.
- [9] Hazenberg MD, Hamann D, Schuitemaker H, Miedema F. T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. Nature immunology. 2000 Oct;1(4):285-9.
- [10] Lawn SD. AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. J Infect. 2004 Jan;48(1):1-12.

- [11] Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo JM, Lubega R, Whitworth JA. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? *AIDS*. 2002 Mar 8;16(4):597-603.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years – United States, 2008 (Appendix A: AIDS-Defining Conditions). *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recommendations and Reports*. 2008;Vol. 57.
- [13] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 45. 9. November 2015.
- [14] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 27. 6. Juli 2015.
- [15] Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2014/2015. Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [16] Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet*. 2000 Apr 1;355(9210):1131-7.
- [17] Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ, Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2002 Sep 1;31(1):11-9.
- [18] Donnelly CA, Bartley LM, Ghani AC, Le Fevre AM, Kwong GP, Cowling BJ, et al. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. *HIV medicine*. 2005 May;6(3):170-8.
- [19] Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis*. 1999 Sep;180(3):666-72.
- [20] Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *The New England journal of medicine*. 2001 Mar 8;344(10):720-5.
- [21] Haberl A. 17. HIV und Frauen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014. S. 500-3.
- [22] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. 2016.
- [23] 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.
- [24] Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Version 03_2013 vom 17. März 2013.
- [25] Niehues T. 21. Antiretrovirale Therapie bei Kindern. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [26] 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.
- [27] Wolf E, Braun P. 8. Resistenzen und Tropismus. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.

- [28] Churchill D, Waters L, Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy. 2015.
- [29] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 8.0. 2015.
- [30] Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2014 Jul 23-30;312(4):410-25.
- [31] 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. 17 Dicembre 2015.
- [32] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2015 du rapport 2013. 2015.
- [33] 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 2016). 2016.
- [34] Babiker AG, Emery S, Fatkenheuer G, Gordin FM, Grund B, Lundgren JD, et al. Considerations in the rationale, design and methods of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study. Clinical trials. 2013;10(1 Suppl):S5-S36.
- [35] National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Starting Antiretroviral Treatment Early Improves Outcomes for HIV-Infected Individuals. NIH-Funded Trial Results Likely Will Impact Global Treatment Guidelines. May. 2015. URL: <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2015/Pages/START.aspx> (aufgerufen am: 22.06.2016).
- [36] Temprano Anrs Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. The New England journal of medicine. 2015 Aug 27;373(9):808-22.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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.
- [40] Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. Lancet. 2010 Jul 3;376(9734):49-62.
- [41] 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.
- [42] Hoffmann C. 6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [43] 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.

- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Dezember 2015.
- [47] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Dezember 2015.
- [48] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Dezember 2015.
- [49] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [50] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Tipranavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [51] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Januar 2016.
- [52] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: September 2015.
- [53] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: September 2015.
- [54] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: September 2015.
- [55] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 150 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: September 2015.
- [56] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: September 2015.
- [57] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 75 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: September 2015.
- [58] Roche Registration Limited. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [59] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2016.
- [60] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [61] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [62] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 100 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [63] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [64] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [65] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.

- [66] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [67] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [68] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Rilpivirin). Stand der Information: März 2014.
- [69] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: September 2015.
- [70] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 25 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: September 2015.
- [71] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 100 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: September 2015.
- [72] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: April 2016.
- [73] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: April 2016.
- [74] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2014.
- [75] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 25 mg/100 mg Kautabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2014.
- [76] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: April 2015.
- [77] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 150 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: April 2015.
- [78] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: April 2016.
- [79] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: September 2015.
- [80] Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: Dezember 2015.
- [81] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Videx 125 mg/200 mg/250 mg/400 mg magensaftresistente Hartkapseln (Didanosin). Stand der Information: April 2016.
- [82] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2016.
- [83] Gilead Sciences International Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vitekta 85 mg Filmtabletten (Elvitegravir). Stand der Information: März 2016.
- [84] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: April 2016.
- [85] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: April 2016.
- [86] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [87] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Dezember 2015.

- [88] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: Dezember 2015.
- [89] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Descovy 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: April 2016.
- [90] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: April 2016.
- [91] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: September 2015.
- [92] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: April 2016.
- [93] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Zerit 15 mg/20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln (Stavudin). Stand der Information: Mai 2016.
- [94] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [95] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 204 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [96] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 163 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [97] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 123 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [98] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2016.
- [99] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: September 2012.
- [100] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Dezember 2015.
- [101] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen (Zidovudin). Stand der Information: Dezember 2015.
- [102] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Dezember 2015.
- [103] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: April 2016.
- [104] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: April 2016.
- [105] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Tybost 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: April 2016.
- [106] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [107] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [108] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Februar 2016.

- [109] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Januar 2016.
- [110] 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.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] 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.
- [114] 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.
- [115] 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.
- [116] 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.
- [117] 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.
- [118] 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.
- [119] 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.
- [120] Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS patient care and STDs*. 2003 Apr;17(4):169-77.
- [121] 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.
- [122] 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.

- [123] Airolidi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:115-25.
- [124] 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.
- [125] 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.
- [126] 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.
- [127] 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.
- [128] 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.
- [129] 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.
- [130] 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.
- [131] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 6. Mai 2004.
- [132] Australasian Society for HIV Medicine. Antiretroviral Guidelines (US DHHS Guidelines with Australian Commentary). 2015.
- [133] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren. Richtlijn HIV. 2.2. Keuze van antiretrovirale therapie bij naïeve volwassen patiënten. 2016.
- [134] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren. 2.4. Richtlijn anti-retrovirale therapie bij voorbehandelde patiënten. 2015.
- [135] New York State Department of Health AIDS Institute. Antiretroviral therapy. 2015.
- [136] 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.
- [137] 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.
- [138] 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.
- [139] Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trecarichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med*. 2010 Feb;11(2):104-13.

- [140] Hart E, Curtis H, Wilkins E, Johnson M. National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naïve patients. *HIV Med.* 2007 Apr;8(3):186-91.
- [141] 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.
- [142] 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.
- [143] 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.
- [144] 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.
- [145] 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.
- [146] 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.
- [147] 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.
- [148] 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.
- [149] 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.
- [150] New York State Department of Health AIDS Institute. Kidney Disease in HIV-infected Patients. 2012.
- [151] Rieke A. 24. HIV und Niere. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [152] 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.
- [153] 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.
- [154] Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Advances in chronic kidney disease.* 2010 Jan;17(1):26-35.
- [155] 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.
- [156] Buhk T, Spinner C. 7. Management von Nebenwirkungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014. S. 286-313.

- [157] 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.
- [158] 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_hIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 15;59(12):1787-97.
- [159] 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.
- [160] 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.
- [161] 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.
- [162] 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.
- [163] 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.
- [164] Venhoff N, Walker UA. 31. HIV, Rheumatische Erkrankungen und ossäre Komplikationen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [165] 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.
- [166] Centre for Health & Infectious Disease Research. The EuroSIDA study. 2016. URL: <http://www.chip.dk/Ongoing-Studies/EuroSIDA/About> (aufgerufen am: 22.06.2016).
- [167] 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.
- [168] 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.
- [169] 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.
- [170] 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.
- [171] 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.

- [172] 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.
- [173] Astuti N, Maggiolo F. Single-Tablet Regimens in HIV Therapy. *Infect Dis Ther*. 2014 Jun;3(1):1-17.
- [174] Röling J, Schmid H, Fischereider M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis*. 2006 May 15;42(10):1488-95.
- [175] DGNÄ e.V. Schriftenreihe 02: Praxisleitfaden HIV-Begleiterkrankungen 15. August 2014.
- [176] Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2005 Jun 1;40(11):1559-85.
- [177] Tong L, Phan TK, Robinson KL, Babusis D, Strab R, Bhoopathy S, et al. Effects of human immunodeficiency virus protease inhibitors on the intestinal absorption of tenofovir disoproxil fumarate in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Oct;51(10):3498-504.
- [178] Lee WA, He GX, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 May;49(5):1898-906.
- [179] Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Aug 1;63(4):449-55.
- [180] Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015 Jun 27;385(9987):2606-15.
- [181] Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Sep 1;67(1):52-8.
- [182] Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *The lancet HIV*. 2016 Apr;3(4):e158-65.
- [183] Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Apr 15;71(5):530-7.
- [184] Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected

- with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014 Nov 1;59(9):e96-138.
- [185] Pozniak A, Arribas J, Gupta SK, Post FA, Avihingsanon A, Crofoot G, et al. Safety of Tenofovir Alafenamide in Renal Impairment. Poster 795. Presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 23–26, Seattle, Washington. 2015.
- [186] 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/Tenofoviridisoproxil. 5. Juli 2012.
- [187] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin. 5. Juli 2012.
- [188] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-104. Kombination Emtricitabin/Tenofoviralfenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen. 8. Oktober 2015.
- [189] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 44. 3. November 2014.
- [190] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 26. 30. Juni 2014.
- [191] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 48. 30. November 2009.
- [192] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 46. 22. November 2010.
- [193] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 46. 21. November 2011.
- [194] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47. 26. November 2012.
- [195] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 11. November 2013.
- [196] 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.
- [197] 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.
- [198] 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.
- [199] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil. 5. Dezember 2013.
- [200] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen

- nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
- [201] Margot N, Liu Y, Babusis D, Miller MD, Callebaut C. Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide (TAF) against Major NRTI-Resistant Viruses: Improvement over TDF/TFV is Driven by Higher TFV-DP Loading in Target cells. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. June 4-8. Toronto, Canada. Poster Number 23. 2013.
- [202] 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.
- [203] 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.
- [204] 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.
- [205] Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. The New England journal of medicine. 2006 Jan 19;354(3):251-60.
- [206] Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. Lancet. 2012 Jun 30;379(9835):2439-48.
- [207] 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.
- [208] Holman R, Gras L, de Wolf F. The prevalence of moderately and severely reduced estimated glomerular filtration rate and kidney failure in HIV positive patients living in the Netherlands. Abstract number 44. Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Epidemiology, Prevention and Treatment (NCHIV). 2011.
- [209] Hoffmann C, Klauke S, Wolf E, Hanhoff N, Preis S, Bickel M, et al. Antiretrovirale Primärtherapie in Deutschland: Aktueller Stand der PROPHET-Studie. PW115. DÖAK, Deutsch- Österreichischer AIDS Kongress, Düsseldorf, 24.- 27. Juni 2015.
- [210] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF16 Bund. Stand: März 2016.
- [211] Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2015.

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) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1- RNA-Kopien/mL	Einmal täglich eine Filmdtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1- RNA-Kopien/mL	Einmal täglich je eine Filmdtablette oral (2x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
oder		oder		
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		Einmal täglich eine Filmdtablette oral (1x365 Tabletten)		
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1- RNA-Kopien/mL	Einmal täglich eine Filmdtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1- RNA-Kopien/mL	Einmal täglich je eine Filmdtablette oral (2x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
		oder ^b		
		Einmal täglich eine Filmdtablette oral und zweimal täglich eine Filmdtablette oral (3x365 Tabletten)		
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1- RNA-Kopien/mL	Einmal täglich je eine Filmdtablette oral (2x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1- RNA-Kopien/mL	Einmal täglich je eine Filmdtablette oral (2x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1- RNA-Kopien/mL	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
oder ^b		oder ^b		
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin + Dolutegravir		Einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten)		
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1- RNA-Kopien/mL	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individuelle antiretrovirale Therapie	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1- RNA-Kopien/mL	Patientenindividuell unterschiedlich	Kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
^a Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet.				
^b Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise EFV, NVP, TPV/r oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) [2].				
HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure				

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

Der Festlegung der jeweiligen zVT durch den G-BA wird formal gefolgt und entsprechend werden in Abschnitt 3.3 Angaben zu diesen zVT dargestellt.

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

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

Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [2-10].

Die Kombination EFV, FTC und TDF ist zum einen als Fixkombination Atripla® (EFV/FTC/TDF 600 mg/200 mg/245 mg) und zum anderen als eine Kombination von Sustiva® respektive generischem EFV (600 mg) und Truvada® (FTC/TDF 200 mg/245 mg) erhältlich. Die Einstellung auf Truvada® + Sustiva® erfolgt in der Regel lediglich vor dem Hintergrund der Zulassung von Atripla® (keine Zulassung für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten) und damit von vornherein mit der Zielsetzung, den Patienten auf das STR umzustellen. Nach der Einstellung auf die Kombination aus Truvada® + Sustiva® wird somit im Normalfall nach etwa drei Monaten auf Atripla® umgestellt, was bedeutet, dass die eigentlich versorgungsrelevante Formulierung das STR und damit Atripla® darstellt. Aufgrund der Versorgungsrelevanz des STR werden im Folgenden beide Kombinationen aufgeführt. Bei allen weiteren Regimen, die sowohl fixkombiniert als auch in Form der Einzelsubstanzen vorliegen, wurden entsprechend der allgemeinen Leitlinien-Empfehlung zum bevorzugten Einsatz adhärenzfördernder Fixkombinationen ausschließlich die Fixkombinationen, respektive Eintablettenregime berücksichtigt.

Da die zVT für FTC/RPV/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten aus einer individuellen antiretroviral Therapie besteht, kann keine einzelne Therapie beschrieben werden. Bei fehlender Spezifizierbarkeit einer einzelnen bestimmten Vergleichstherapie muss somit eine repräsentative Auswahl herangezogen werden und entsprechend wurden in Tabelle 3-17 für die individuelle antiretrovirale Therapie repräsentative Regime zusammengestellt, um Anhaltspunkte für einen Vergleich zu generieren [11]. Die Repräsentativität bezieht sich hierbei nicht auf eine tatsächliche Verordnungsverteilung, sondern ausschließlich auf die Maßgabe der grundsätzlichen Abdeckung der für die individuelle antiretrovirale Therapie relevanten Regime im Hinblick auf die verschiedenen Substanzklassen. Entsprechend des Vorgehens des G-BA im Hinblick auf die Substanzspezifizierung [12, 13] wurden auch hier ausschließlich Dreifachtherapien aus NRTI-Backbone und Kombinationspartner dargestellt, die auf folgenden Annahmen basieren:

- Tabelle 3-16 zeigt die prozentuale Verteilung der Substanzklassen-Kombinationen, die bei der Umstellung eingesetzt werden (unabhängig von der Anzahl der Vorbehandlungen). In Tabelle 3-5 sind die für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten zugelassenen und auf dem deutschen Markt verfügbaren Arzneimittel aufgeführt. Der G-BA berücksichtigt in den bisherigen Beschlüssen zu HIV-Produkten im Hinblick auf die zVT für vorbehandelte Patienten jeweils ausschließlich klassische Dreifachkombinationen aus zwei NRTI in Kombination mit einem dritten Partner; dieses Vorgehen lässt etwa ein Drittel der vorbehandelten Patienten, die mit einer anderen Substanzklassen-Kombination behandelt werden (müssen), außer Acht.

Tabelle 3-16: Prozentuale Verteilung der Regime, die bei der Umstellung eingesetzt werden

Therapieregime (Substanzklassen-Kombinationen)	Prozentuale Verteilung (Basis: Alle Patienten, die in Q1-2016 umgestellt wurden)
2 NRTI + dritter Partner	74,1%
≥2 NRTI + >1 dritter Partner	4,7%
1 NRTI + ≥1 dritter Partner	6,4%
NRTI-freie Therapien	14,8%
Summe	100,0%
Quelle: IMS LRX-Tracker Q1-2016 (basierend auf GKV-Verordnungen) GKV=Gesetzliche Krankenkasse, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor	

Vor diesem Hintergrund werden in Tabelle 3-17 entsprechend der Festlegung des G-BA ausschließlich exemplarische Dreifachkombinationen dargestellt, auch wenn in der klinischen Praxis bei über 25% der Patienten andere Substanzklassen-Kombinationen Einsatz finden. Zur Abbildung eines möglichst breiten Spektrums wird die Kombination eines NRTI-Backbones in Kombination mit den jeweils am häufigsten verordneten dritten Partnern aus der Substanzklasse der NNRTI, der PI, der INI und der CCR5-Antagonisten dargestellt.

- Aufgrund der Tatsache, dass FTC + TDF bei der deutlichen Mehrheit aller erwachsenen Patienten bei der Umstellung verwendet wird und damit klar den Therapiestandard darstellt, wird FTC + TDF als repräsentativ angesehen und somit auch als Backbone für die hier aufgeführten zVT zugrunde gelegt. Diesen deutlich bevorzugten Einsatz von FTC + TDF bestätigt der Arzneiverordnungsreport 2015 hinsichtlich des Gesamteinsatzes von FTC + TDF: Während im Jahr 2014 insgesamt 11,1 Millionen Tagesdosen FTC + TDF (Summe der Tagesdosen der verschiedenen Formulierungen: FTC/TDF [Truvada[®]] 7,4 Millionen; EFV/FTC/TDF [Atripla[®]] 2,3 Millionen; FTC/RPV/TDF [Eviplera[®]] 1,4 Millionen) verordnet wurden, finden sich für ABC + 3TC lediglich 2,2 Millionen Tagesdosen und 3TC + AZT ist nicht mehr ausgewiesen – der FTC + TDF-Anteil an den Tagesdosen⁵ der NRTI-Backbones liegt somit bei 83,4%. Für den FTC + TDF-Anteil ist zudem zu berücksichtigen, dass zu diesem auch das FTC + TDF-haltige STR EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild[®]), zu dem sich im Arzneimittelreport keine Angaben finden, hinzu zu rechnen ist. Der tatsächliche FTC + TDF-Anteil liegt somit noch über den hier errechneten 83,4%. Analog wäre für den ABC + 3TC-Anteil zusätzlich das STR DTG/ABC/3TC (Triumeq[®]) zu berücksichtigen, allerdings wurde DTG/ABC/3TC erst Mitte Oktober 2014 in den deutschen Markt eingeführt, insofern ist

⁵ Da TDF als Einzelpräparat (Viread[®]) sowohl für die Behandlung der HIV-Infektion, als auch für die Behandlung der HBV-Infektion eingesetzt, und der Anteil des Einsatzes bei HBV-Infektion als deutlich höher eingeschätzt wird, wurde die Einzelsubstanz TDF hier nicht berücksichtigt.

der Anteil als eher gering einzuschätzen. Selbst wenn man hier ausschließlich die freien NRTI-Backbones FTC/TDF (7,4 Millionen Tagesdosen) und ABC/3TC (2,2 Millionen Tagesdosen) gegenüberstellt, liegt der Anteil von FTC/TDF bei 77% [14].

- Im Hinblick auf die Kombinationspartner wurde aus jeder für die individuelle antiretrovirale Therapie relevanten Substanzklasse (NNRTI, INI, PI und CCR5-Antagonist) jeweils der am häufigsten verordnete Partner ausgewählt und dargestellt.

Tabelle 3-17: Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten – Repräsentative Auswahl^a

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^b	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1- RNA-Kopien/mL	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1- RNA-Kopien/mL	Einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
		oder ^c		
		Einmal täglich eine Filmtablette oral und zweimal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)		
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1- RNA-Kopien/mL	Einmal täglich eine Filmtablette oral und zweimal täglich je eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1- RNA-Kopien/mL	Einmal täglich eine Filmtablette oral und zweimal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
		oder ^d		
		Einmal täglich eine Filmtablette oral und zweimal täglich zwei Filmtabletten oral (5x365 Tabletten)		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^b	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
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. ^a Repräsentative Auswahl auf Basis der Festlegung des G-BA: Dargestellt wird die Kombination eines NRTI-Backbones (FTC/TDF) in Kombination mit dem jeweils am häufigsten verordneten dritten Partner aus der Substanzklasse der NNRTI, der INI, der PI und der CCR5-Antagonisten, um die individualisierte antiretrovirale Therapie mit der Abdeckung aller relevanten Substanzklassen vollumfänglich abzubilden. ^b Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. ^c Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise EFV, NVP, TPV/r oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) [2]. ^d Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [15, 16]. /r=Geboostert mit Ritonavir, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, CYP3A=Cytochrome P450 Isoenzym 3A, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TDF=Tenofoviridisoproxil, TPV=Tipranavir				

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

Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [2, 5, 9, 16-18].

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralaftamid	Erwachsene mit HIV-1- Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA- Kopien/mL	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA- Kopien/mL	Kontinuierlich	365
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA- Kopien/mL	Kontinuierlich	365
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA- Kopien/mL	Kontinuierlich	365
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA- Kopien/mL	Kontinuierlich	365
Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA- Kopien/mL	Kontinuierlich	365
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA- Kopien/mL	Kontinuierlich	365
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1- Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA- Kopien/mL	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Individuelle antiretrovirale Therapie	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA- Kopien/mL	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. ^a Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, RNA=Ribonukleinsäure			

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 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 3-19: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	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)
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	365	200 mg + 25 mg + 25 mg (250 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Rilpivirin: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	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 Tenofovirdisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
oder			oder	
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil			600 mg + 200 mg + 245 mg (1.045 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofovirdisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	365	200 mg + 25 mg + 245 mg (470 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Rilpivirin: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr Tenofovirdisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	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)
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	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
			oder ^b	
			100 mg + 200 mg + 245 mg (545 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Dolutegravir: DDD 0,05 g x 2 x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	365	600 mg + 600 mg + 300 mg (1.500 mg)	365 Tabletten/Jahr mit Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	365	25 mg + 600 mg + 300 mg (925 mg)	365 Tabletten/Jahr mit Rilpivirin: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	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)
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	365	50 mg + 600 mg + 300 mg (950 mg)	365 Tabletten/Jahr mit Dolutegravir: DDD 0,05 g x 365 Tage = 18,25 g pro Jahr Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
oder ^b			oder ^b	oder ^b
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin + Dolutegravir			50 mg + 600 mg + 300 mg + 50 mg (1.000 mg)	365 Tabletten/Jahr mit Dolutegravir: DDD 0,05 g x 365 Tage = 18,25 g pro Jahr Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit Dolutegravir: DDD 0,05 g x 365 Tage = 18,25 g pro Jahr
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	365	200 mg + 25 mg + 25 mg (250 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Rilpivirin: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Repräsentative Auswahl ^c				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	365	200 mg + 25 mg + 245 mg (470 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Rilpivirin: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	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
			oder ^b 100 mg + 200 mg + 245 mg (545 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Dolutegravir: DDD 0,05 g x 2 x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	365	1.200 mg + 200 mg + 200 mg + 245 mg (1.845 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	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)
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	365	600 mg + 200 mg + 245 mg (1.045 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Maraviroc: DDD 0,3 g x 2 x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
			oder ^d	
			1.200 mg + 200 mg + 245 mg (1.645 mg)	1.460 Tabletten/Jahr mit: Maraviroc: DDD 0,3 g x 4 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr

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

^b Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise EFV, NVP, TPV/r oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) [2].

^c Repräsentative Auswahl auf Basis der Festlegung des G-BA: Dargestellt wird die Kombination eines NRTI-Backbones (FTC/TDF) in Kombination mit dem jeweils am häufigsten verordneten dritten Partner aus der Substanzklasse der NNRTI, der PI, der INI und der CCR5-Antagonisten, um die individualisierte antiretrovirale Therapie mit der Abdeckung aller relevanten Substanzklassen vollumfänglich abzubilden.

^d Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [15, 16].

/co=Geboostert mit Cobicistat, /r=Geboostert mit Ritonavir, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, COBI=Cobicistat, CYP3A=Cytochrome P450 Isoenzym 3A, DDD=Defined Daily Dose, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, INI=Integrase-Inhibitor, MVC=Maraviroc, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, RTV=Ritonavir, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, TPV=Tipranavir

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zur Dosierung von FTC/RPV/TAF wurde der Fachinformation entnommen [10]. Die Angaben zu den DDD wurden der amtlichen Auflistung der DDD des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) entnommen [19].

Die offiziellen DDD-Angaben entsprechen der Dosierung der einzelnen Wirkstoffe, wie sie in der Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel angegeben sind [2-10, 16-18].

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	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 ^b
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	1-Monatspackung: Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid (ODEFSEY 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten 30 Stück): 1.232,30 €	1.162,91 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (ODEFSEY 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.609,40 €	
		3.404,77 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^a	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^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung: Efavirenz (Efavirenz Hexal 600 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 679,89 €	646,38 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	2.263,18 €
oder	oder	
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (ATRIPLA 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.755,01 €	3.488,52 €
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung: Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (EVIPLERA 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.609,40 €	3.404,77 €
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung (beziehungsweise. 1,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe von 2 Filmtabletten ^c): Dolutegravir (TIVICAY 50 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.134,88 €	2.133,11 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	2.263,18 €
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	3-Monatspackung: Efavirenz (Efavirenz Hexal 600 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 679,89 €	646,38 €
	3-Monatspackung: Abacavir/ Lamivudin (KIVEXA 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.302,10 €	2.075,72 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^a	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^b
Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin	1-Monatspankung: Rilpivirin (EDURANT 25 mg Filmtabletten 30 Stück): 422,35 €	420,58 €
	3-Monatspankung: Abacavir/ Lamivudin (KIVEXA 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.302,10 €	2.075,72 €
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	3-Monatspankung: Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.730,75 €	3.728,98 €
oder ^c	oder ^c	
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin + Dolutegravir	3-Monatspankung: Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.730,75 €	3.728,98 €
	3-Monatspankung: Dolutegravir (TIVICAY 50 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.134,88 €	2.133,11 €
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	1-Monatspankung: Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid (ODEFSEY 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten 30 Stück): 1.232,30 €	1.162,91 €
	3-Monatspankung: Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (ODEFSEY 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.609,40 €	3.404,77 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^a	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^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Repräsentative Auswahl ^d		
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung: Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (EVIPLERA 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.609,40 €	3.404,77 €
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung (beziehungsweise. 1,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe von 2 Filmtabletten ^c): Dolutegravir (TIVICAY 50 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.134,88 €	2.133,11 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	2.263,18 €
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	1-Monatspackung: Darunavir (PREZISTA 600 mg Filmtabletten 60 Stück): 930,88 €	878,18 €
	1,5-Monatspackung (bei zweimal täglicher Gabe von einer Filmtablette): Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 169,94 €	159,37 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	2.263,18 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)^a	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^b
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	1-Monatspackung (beziehungsweise 0,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe von 2 Filmtabletten ^c): Maraviroc (CELSENTRI 300 mg Filmtabletten 60 Stück): 1.073,00 €	1.012,43 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	2.263,18 €
^a Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. ^b Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet. ^c Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise EFV, NVP, TPV/r oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) [2]. ^d Repräsentative Auswahl auf Basis der Festlegung des G-BA: Dargestellt wird die Kombination eines NRTI-Backbones (FTC/TDF) in Kombination mit dem jeweils am häufigsten verordneten dritten Partner aus der Substanzklasse der NNRTI, der PI, der INI und der CCR5-Antagonisten, um die individualisierte antiretrovirale Therapie mit der Abdeckung aller relevanten Substanzklassen vollumfänglich abzubilden. ^e Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [15, 16]. /co=Geboostert mit Cobicistat, /r=Geboostert mit Ritonavir, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, COBI=Cobicistat, CYP3A=Cytochrome P450 Isoenzym 3A, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, INI=Integrase-Inhibitor, MVC=Maraviroc, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, RTV=Ritonavir, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, TPV=Tipranavir		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-20 beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15. Mai 2016 [20]. Die jeweiligen Abschläge wurden ebenfalls den Einträgen in der Lauer-Taxe entnommen. Bei den Rabatten kann zusätzlich zu den gesetzlichen Rabatten (Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch [SGB] V [21]; Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V [22]) auch ein Preismoratorium nach § 130a, Abs. 3a SGB V enthalten sein [21].

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 3-21 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 3-21: 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) ^a	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
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
oder				
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		Keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	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
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32529)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32529)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32529)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
oder ^b				
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin + Dolutegravir				
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	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 – Repräsentative Auswahl ^c				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
^a Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. ^b Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise EFV, NVP, TPV/r oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) [2]. ^c Repräsentative Auswahl auf Basis der Festlegung des G-BA: Dargestellt wird die Kombination eines NRTI-Backbones (FTC/TDF) in Kombination mit den jeweils am häufigsten verordneten dritten Partnern aus der Substanzklasse der NNRTI, der PI, der INI und der CCR5-Antagonisten. /r=Geboostert mit Ritonavir, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HLA=Humanes Leukozytenantigen, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, TPV=Tipranavir				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 zweckmäßigen Vergleichstherapie regelhaft unterschiedlich sind.

In Deutschland sind bei 10-12% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten [1, 23-25]. 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].

ABC sollte bei Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, nicht angewendet werden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist [26, 27].

Darüber hinaus bestehen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine weiteren regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [2-10, 16-18]. Somit sind weitere hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Anwendung von MVC ist vor Behandlungsbeginn eine genotypische Untersuchung des HI-Virus notwendig. Die Kosten der Untersuchung wurden dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen [28].

Bei der Anwendung von ABC ist vor Behandlungsbeginn eine Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels notwendig. Die Kosten der Untersuchung wurden dem aktuellen EBM entnommen [29].

Des Weiteren bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [2-10, 16-18]. Somit sind hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (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 3-23: 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) ^a	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
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
oder				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	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
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		Keine		
Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32529)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 227.645,60 € Folgejahre: 700.347,70 € ^b Folgejahre: 0,00 €
Ralpivirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32529)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 227.645,60 € Folgejahre: 700.347,70 € ^b Folgejahre: 0,00 €
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32529)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 227.645,60 € Folgejahre: 700.347,70 € ^b Folgejahre: 0,00 €
oder ^c				
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin + Dolutegravir				
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	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
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Repräsentative Auswahl ^d				
Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Keine		
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	Erstes Jahr: 260,00 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 3.078.920,00 € 13.387.140,00 € ^b Folgejahre: 0,00 €
^a Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. ^b Diese Angabe berücksichtigt [12, 13, 30, 31]: - nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA). - vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten. ^c Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise EFV, NVP, TPV/r oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) [2]. ^d Repräsentative Auswahl auf Basis der Festlegung des G-BA: Dargestellt wird die Kombination eines NRTI-Backbones (FTC/TDF) in Kombination mit dem jeweils am häufigsten verordneten dritten Partner aus der Substanzklasse der NNRTI, der PI, der INI und der CCR5-Antagonisten, um die individualisierte antiretrovirale Therapie mit der Abdeckung aller relevanten Substanzklassen vollumfänglich abzubilden. /r=Geboostert mit Ritonavir, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, HLA=Humanes Leukozytenantigen, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, TPV=Tipranavir				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch

für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, 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 3-24: 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) ^b	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,c}
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	13.808,23 €	40.982.826,64 € 126.082.948,13 € ^d
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	2.621,43 € +9.178,45 € <u>11.799,88 €</u>	35.022.043,84 € 107.744.704,28 € ^d
oder		oder	oder
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil		14.147,89 €	41.990.937,52 € 129.184.383,59 € ^d
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	13.808,23 €	40.982.826,64 € 126.082.948,13 € ^d
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	8.650,95 € +9.178,45 € <u>17.829,40 €</u>	52.917.659,20 € 162.800.251,40 € ^d
		oder ^e	oder ^e
		17.301,89 € +9.178,45 € <u>26.480,34 €</u>	78.593.649,12 € 241.791.984,54 € ^d

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^b	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,c}
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Erstes Jahr: 2.621,43 € +8.418,20 € +76,70 € <u>11.116,33 €</u> Folgejahre: 2.621,43 € +8.418,20 € <u>11.039,63 €</u>	Erstes Jahr: 32.993.267,44 € 101.503.209,23 € ^d Folgejahre: 32.765.621,84 € 100.802.861,53 € ^d
Rilpivirin + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Erstes Jahr: 5.117,06 € +8.418,20 € +76,70 € <u>13.611,96 €</u> Folgejahre: 5.117,06 € +8.418,20 € <u>13.535,26 €</u>	Erstes Jahr: 40.400.297,28 € 124.290.806,76 € ^d Folgejahre: 40.172.651,68 € 123.590.459,06 € ^d
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Erstes Jahr: 15.123,09 € +76,70 € <u>15.199,79 €</u> Folgejahre: 15.123,09 €	Erstes Jahr: 45.112.976,72 € 138.789.282,49 € ^d Folgejahre: 44.885.331,12 € 138.088.934,79 € ^d
oder ^e		oder ^e	oder ^e
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin + Dolutegravir		Erstes Jahr: 15.123,09 € +8.650,95 € +76,70 € <u>23.850,74 €</u> Folgejahre: 15.123,09 € +8.650,95 € <u>23.774,04 €</u>	Erstes Jahr: 70.788.996,32 € 217.781.106,94 € ^d Folgejahre: 70.561.350,72 € 217.080.759,24 € ^d

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^b	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,c}
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	13.808,23 €	163.517.059,66 € 710.971.954,47 € ^d
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Repräsentative Auswahl ^f			
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	13.808,23 €	163.517.059,66 € 710.971.954,47 € ^d
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	8.650,95 € +9.178,45 € <u>17.829,40 €</u>	211.135.754,80 € 918.017.976,60 € ^d
		oder ^e	oder ^e
		17.301,89 € +9.178,45 € <u>26.480,34 €</u>	313.580.186,28 € 1.363.446.226,26 €
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	10.684,52 € +1.292,67 € +9.178,45 € <u>21.155,64 €</u>	250.525.088,88 € 1.089.282.747,96 € ^d
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion mit Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Erstes Jahr: 12.317,90 € +9.178,45 € +260,00 € <u>21.756,35 €</u>	Erstes Jahr: 257.638.696,70 € 1.120.212.705,15 € ^d
		Folgejahre: 12.317,90 € +9.178,45 € <u>21.496,35 €</u>	Folgejahre: 254.559.776,70 € 1.106.825.565,15 € ^d
		oder ^g	oder ^g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^b	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,c}
		Erstes Jahr: 24.635,80 € +9.178,45 € +260,00 € <u>34.074,25 €</u> Folgejahre: 24.635,80 € +9.178,45 € <u>33.814,25 €</u>	Erstes Jahr: 403.507.268,50 € 1.754.449.058,25 € ^d Folgejahre: 400.428.348,50 € 1.741.061.918,25 € ^d
^a Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. ^b Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen, was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. ^c Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet. ^d Diese Angabe berücksichtigt [12, 13, 30, 31]: - nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA) - vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten ^e Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise EFV, NVP, TPV/r oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) [2]. ^f Repräsentative Auswahl auf Basis der Festlegung des G-BA: Dargestellt wird die Kombination eines NRTI-Backbones (FTC/TDF) in Kombination mit dem jeweils am häufigsten verordneten dritten Partner aus der Substanzklasse der NNRTI, der PI, der INI und der CCR5-Antagonisten, um die individualisierte antiretrovirale Therapie mit der Abdeckung aller relevanten Substanzklassen vollumfänglich abzubilden. ^g Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [15, 16]. /r=Geboostert mit Ritonavir, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, CYP3A=Cytochrome P450 Isoenzym 3A, EFV=Efavirenz, FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, INI=Integrase-Inhibitor, MVC=Maraviroc, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PI=Protease-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, TAF=Tenofovirafenamid, TDF=Tenofovidisoproxil, TPV=Tipranavir			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Kontraindikationen aufgrund von Interaktionen

Im Folgenden werden die Arzneimittel, die aufgrund von Interaktionen nicht mit FTC/RPV/TAF kombiniert werden dürfen, und ihr Einfluss auf die Versorgungsanteile dargestellt:

Antikonvulsiva: Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin

Da alternative Antikonvulsiva zur Behandlung der Epilepsie zur Verfügung stehen (Beispiele: Clonazepam, Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin oder Levetiracetam) [32], ergibt sich keine Einschränkung der Versorgungsanteile.

Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifabutin, Rifampicin, Rifapentin

Da alternative antimykobakterielle Wirkstoffe zur Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung stehen (Beispiele: Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid) [33], und die Tuberkulose in Deutschland zudem sehr selten ist (5,6 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner) [34], ergibt sich keine relevante Einschränkung der Versorgungsanteile.

Protonenpumpenhemmer: Omeprazol, Esomeprazol, Dexlansoprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol

Alternativ stehen H2-Rezeptorantagonisten zur Verfügung, die eine reversible Blockade der Säureproduktion des Magens ermöglichen. Wenn auch Substanzen wie Cimetidin oder Ranitidin wiederum Interaktionen über das Cytochrom P450 System auslösen können, steht z. B. mit Famotidin eine Substanz mit geringer Interaktionswahrscheinlichkeit zur Verfügung.

Kortikosteroide: Dexamethason (orale und parenterale Anwendung), mit Ausnahme einer Einzeldosisbehandlung

Die meisten alternativen Glukokortikoide werden zwar über das Cytochrome P450 Isoenzym 3A (CYP3A) System metabolisiert, es stehen aber weitere systemisch anzuwendende natürliche Glukokortikoide, wie z. B. Prednisolon, Prednison oder synthetische Glukokortikoide wie z. B. Triamcinolon oder lokale Zubereitungsformen mit geringer systemischer Exposition als alternative Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (Hypericum perforatum)

Da zur Behandlung der Depression alternative Antidepressiva zur Verfügung stehen (Beispiele: Sertralin, Venlafaxin, Citalopram, Escitalopram), ergibt sich keine Einschränkung der Versorgungsanteile.

Insgesamt ergeben sich hier aufgrund der verfügbaren alternativen Therapieoptionen durch die Kontraindikationen keine Einschränkungen der Versorgungsanteile.

Therapieabbrüche

Da zu FTC/RPV/TAF keine klinischen Daten vorliegen, die direkt herangezogen werden können, wird hier eine Schätzung basierend auf dem Vergleich der Abbruchraten zwischen EVG/COBI/FTC/TAF und EVG/COBI/FTC/TDF und der entsprechenden Extrapolation der Therapieabbruchraten von FTC/RPV/TDF auf FTC/RPV/TAF vorgenommen:

In den mit dem Dossier zu FTC/TAF vorgelegten klinischen Studien GS-US-292-0102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten und der Studien GS-US-292-0109 (Stribild-Stratum) und GS-US-311-1089 zu antiretroviral vorbehandelten Patienten haben insgesamt durchschnittlich 10,1%, respektive 13,2% bei den antiretroviral nicht-vorbehandelten und 4,4%, respektive 5,6% bei den vorbehandelten Patienten die Behandlung mit TAF-haltigen Regimen, respektive TDF-haltigen Regimen aufgrund von unerwünschten Ereignissen innerhalb der jeweiligen Beobachtungsdauer abgebrochen.

In den in den Dossiers zu FTC/RPV/TDF vorgelegten klinischen Studien TMC278-TiDP6-C209 (ECHO) und TMC278-TiDP6-C215 (THRIVE) zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten und der Studie SPIRIT (G264-0106) zu antiretroviral vorbehandelten Patienten haben insgesamt durchschnittlich 9,7% bei den antiretroviral nicht-vorbehandelten und 6,3% bei den vorbehandelten Patienten die Behandlung unter FTC/RPV/TDF aufgrund von unerwünschten Ereignissen innerhalb der jeweiligen Beobachtungsdauer abgebrochen.

Legt man die Unterschiede aus den Studien GS-US-292-0102, GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten und der Studien GS-US-292-0109 (Stribild-Stratum) und GS-US-311-1089 zu antiretroviral vorbehandelten Patienten auf FTC/RPV/TDF an, ergeben sich für FTC/RPV/TAF extrapolierte Abbruchraten von 7,4% bei antiretroviral nicht-vorbehandelten und 5,0% bei antiretroviral vorbehandelten Patienten. Diese werden hier in Ermangelung validerer Daten zugrunde gelegt.

Im klinischen Versorgungsalltag sind etwas niedrigere Abbruchraten von ca. 5% und 2% für FTC/RPV/TAF bei den jeweiligen Patientenpopulationen zu erwarten. Zum einen werden die Patienten in einem Studien-Setting enger und intensiver monitoriert, zum anderen führt die Verblindung dazu, dass der Prüfarzt eine bestimmte Nebenwirkung nicht zuordnen und entsprechende Empfehlungen aussprechen kann. Treten beispielsweise gastrointestinale Nebenwirkungen unter NNRTI auf, wird der Behandler eher eine nicht-medikationsbedingte Ursache erwarten und entsprechend agieren als bei gastrointestinalen Nebenwirkungen unter PI/r – dieses Vorgehen ist in einem verblindeten Studiensetting nicht möglich.

Tabelle 3-25: Reduktion der Patientenpopulation durch Therapieabbrüche

Bezeichnung der Patientenpopulation	Patientenpopulation (Anzahl)
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen	2.968 ^a 9.131 ^b
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln	11.842 ^a 51.489 ^b
Zielpopulation Gesamt 14.810 ^a 60.620 ^b	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und die die Therapie nicht abbrechen (geschätzte Abbruchrate: 5%)	2.820 ^a 8.674 ^b
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und die die Therapie nicht abbrechen (geschätzte Abbruchrate: 2%)	11.605 ^a 50.459 ^b
Zielpopulation Gesamt 14.425 ^a 59.133 ^b	
^a Diese Angabe berücksichtigt [12, 13, 30, 31]: - nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht -vorbehandelten Patienten, die tatsächlich mit einer antiretroviralen Therapie beginnen (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA) - vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten, die tatsächlich die Therapie wechseln ^b Diese Angabe berücksichtigt [12, 13, 30, 31]: - nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA) - vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten	

Es wird mit einem raschen und dynamischen Einsatz von FTC/RPV/TAF in beiden relevanten Patientensegmenten gerechnet. Hinsichtlich des Einsatzes bei nicht-vorbehandelten Patienten wird erwartet, dass im ersten Jahr (2016) etwa 8% der nicht-vorbehandelten Patienten im Jahresmittel auf FTC/RPV/TAF eingestellt werden; hinsichtlich der vorbehandelten Patienten werden voraussichtlich etwa 8% aller Switch-Patienten auf FTC/RPV/TAF umgestellt. In 2017 wird ein Marktanteil von ca. 7% (Jahresmittel 2017) bei nicht-vorbehandelten Patienten und 13% bei vorbehandelten Patienten erwartet. Im Folgejahr wird ein Marktanteil von etwa 5% bei nicht-vorbehandelten Patienten und 4% bei vorbehandelten Patienten erwartet (Jahresmittel 2018).

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

Für die Kalkulation der erwarteten Jahrestherapiekosten für 2016 und 2017 wird von einer leicht steigenden Anzahl an HIV/AIDS-Patienten ausgegangen, die in diesen Jahren eine antiretrovirale Therapie beginnen, und von einer relativ gleichbleibenden Anzahl an HIV-Patienten, die ihre Therapie wechseln. Unter der Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile von jeweils 8% für 2016 reduzieren sich die GKV-relevanten Kosten für

die nicht-vorbehandelte Population auf 3.120.659,98 € und die für die vorbehandelte Population auf 12.814.037,44 € im Jahr 2016.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die aktuellen Preisangaben wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. Mai 2016) entnommen [20]. Informationen zu den zusätzlichen GKV-Leistungen sowie zu den Dosierungen beruhen auf den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel [2-9, 15-18, 35-41]. Die Angaben zu den DDD stammen aus der amtlichen Auflistung des WIdO [19].

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] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: September 2015.
- [3] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [4] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Rilpivirin). Stand der Information: März 2014.
- [5] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [6] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: April 2016.
- [7] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [8] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Januar 2016.
- [9] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [10] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juni 2016.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2015-B-104. Kombination Emtricitabin/Tenofoviralfenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen. 8. Oktober 2015.
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil. 5. Dezember 2013.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
- [14] Kern WV. Teil II Indikationsgruppen: 8 Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2015. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg. 2015.
- [15] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 150 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: April 2015.
- [16] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: April 2015.
- [17] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Dezember 2015.
- [18] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: September 2015.

- [19] Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016.
- [20] Lauer-Taxe online. 2016.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: April 2016.
- [27] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: April 2016.
- [28] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 32821 Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten. 2016.
- [29] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 32529 HLA-Typisierung. 2016.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel: Entzündliche und erregungsbedingte Krankheiten – Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziiierter neurologischer Erkrankungen. 2012.
- [33] Robert Koch-Institut. Tuberkulose. RKI-Ratgeber für Ärzte. 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html#Start (aufgerufen am: 22.06.2016).

- [34] Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2014. Erscheinungsdatum: 9. Dezember 2015.
- [35] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Februar 2016.
- [36] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2014.
- [37] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: September 2015.
- [38] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: September 2015.
- [39] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2016.
- [40] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Tybost 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: April 2016.
- [41] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Descovy 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: April 2016.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

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

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

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg
Einnahme einer Tablette einmal täglich zum Essen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Wenn ein Patient die Einnahme von Odefsey um bis zu 12 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 Odefsey um mehr als 12 Stunden versäumt, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Odefsey erbricht, sollte er eine weitere Tablette zum Essen einnehmen. Wenn ein Patient später als 4 Stunden nach der Einnahme von Odefsey erbricht, ist bis zur nächsten gewohnten Einnahme keine weitere Odefsey Dosis erforderlich.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung von Odefsey bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von Odefsey bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von ≥ 30 mL/min ist nicht erforderlich.

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

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Odefsey darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die zu einem signifikanten Absinken der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (aufgrund der Cytochrom-P450 [CYP] 3A-Enzyminduktion oder der Erhöhung des Magen-pH) und nachfolgend zu einem Verlust des therapeutischen Effekts von Odefsey führen können (siehe Abschnitt 4.5. der Fachinformation), dazu gehören:

- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifabutin, Rifampicin, Rifapentin
- Omeprazol, Esomeprazol, Dexlansoprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol
- Dexamethason (orale und parenterale Anwendung), mit Ausnahme einer Einzeldosisbehandlung
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

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.

Virologisches Versagen und Entwicklung einer Resistenz

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um eine Anwendung bei Patienten mit vorherigem Versagen einer NNRTI-haltigen Therapie zu empfehlen. Die Anwendung von Odefsey sollte von einem Resistenztest begleitet werden und/ oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Bei den gepoolten Wirksamkeitsanalysen aus zwei Phase 3-Studien bei Erwachsenen (C209 [ECHO] und C215 [THRIVE]) über 96 Wochen bestand bei den Patienten, die mit Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat + Rilpivirin behandelt wurden und bei Baseline eine Viruslast von >100.000 HIV1-RNA-Kopien/mL hatten, ein größeres Risiko für ein virologisches Versagen (17,6% bei Rilpivirin versus 7,6% bei Efavirenz) als bei den Patienten mit einer Viruslast von ≤100.000 HIV1-RNA-Kopien/mL bei Baseline (5,9% bei Rilpivirin versus 2,4% bei Efavirenz). Die Rate des virologischen Versagens bei mit Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat + Rilpivirin behandelten Patienten betrug in Woche 48 9,5% und in Woche 96 11,5% sowie 4,2% bzw. 5,1% im Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat + Efavirenz-Arm. Der Unterschied in der Rate neuen virologischen Versagens zwischen den Ergebnissen aus Woche 48 und aus Woche 96 zwischen dem Rilpivirin- und dem Efavirenz-Arm war statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer Baseline-Viruslast von >100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, war die Rate der therapiebedingten Resistenz gegen die Klasse der NNRTI höher. Eine Lamivudin/ Emtricitabin-assoziierte Resistenz entwickelten mehr Patienten mit einem virologischen Versagen unter Rilpivirin als mit einem virologischen Versagen unter Efavirenz (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Für Jugendliche (12 bis unter 18 Jahre) ergaben sich in Studie C213 grundsätzlich mit diesen Daten übereinstimmende Ergebnisse (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation für Einzelheiten).

Nur Jugendliche, bei denen eine gute Adhärenz erwartet wird, sollten mit Rilpivirin behandelt werden, denn eine suboptimale Adhärenz kann zur Entwicklung einer Resistenz und dem Verlust zukünftiger Behandlungsoptionen führen.

Herz-Kreislauf-System

Bei suprathérapeutischen Dosen (einmal täglich 75 mg und einmal täglich 300 mg) kam es bei Rilpivirin im Elektrokardiogramm (EKG) zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls (siehe Abschnitte 4.5 und 4.9 der Fachinformation). In der empfohlenen Dosis von einmal täglich 25 mg ist Rilpivirin nicht mit einem klinisch relevanten Effekt auf das QTc-Intervall

assoziiert. Die gleichzeitige Anwendung von Odefsey mit Arzneimitteln mit einem bekannten Risiko für Torsade de Pointes sollte mit Vorsicht erfolgen.

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.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Odefsey bei Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) ist nicht erwiesen. Tenofoviralafenamid ist gegen HBV aktiv, aber seine klinische Wirksamkeit gegen dieses Virus ist noch nicht vollständig erwiesen.

Das Absetzen der Therapie mit Odefsey 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 Odefsey absetzen, sollten mindestens mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung engmaschig klinisch und durch Labortests überwacht werden.

Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Odefsey bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen ist nicht erwiesen.

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-Therapierichtlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero

Nukleos(t)idanaloga können sich unterschiedlich stark auf die mitochondriale Funktion auswirken, am stärksten ausgeprägt bei Stavudin, Didanosin und Zidovudin. 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 Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meist vorübergehend. Selten wurde von spät auftretenden neurologischen Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob diese neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind berücksichtigt werden, das in utero gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwerwiegende klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist. 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 CMV-Retinitis, disseminierte und/ oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

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

Opportunistische Infektionen

Patienten, die Odefsey erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.

Osteonekrose

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

Nephrotoxizität

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

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

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

Odefsey darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviralfenamid, Lamivudin, Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) oder Adefovirdipivoxil enthalten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile

Odefsey 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)

Odefsey wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden. Deshalb sind keine Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln enthalten. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Emtricitabin

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

Rilpivirin

Rilpivirin wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder inhibieren, können sich deshalb auf die Clearance von Rilpivirin auswirken (siehe Abschnitt 5.2. der Fachinformation). Rilpivirin hemmt P-Glykoprotein (P-gp) in vitro (die mittlere inhibitorische Konzentration [IC50] beträgt 9,2 µM). In einer klinischen Studie zeigte Rilpivirin keine signifikanten Auswirkungen auf die Pharmokokinetik von Digoxin.

Darüber hinaus zeigte Rilpivirin in einer klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit Tenofoviralfenamid, das sensibler auf intestinale P-gp-Inhibition reagiert, bei gleichzeitiger Anwendung keine Auswirkungen auf die Tenofoviralfenamid-Exposition. Das lässt darauf schließen, dass Rilpivirin in vivo kein P-gp-Inhibitor ist.

Rilpivirin ist ein in vitro-Inhibitor des Transporters MATE-2K mit einem IC₅₀-Wert von <2,7 nM. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist derzeit unbekannt.

Tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid wird von P-gp und dem Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP; breast cancer resistance protein) transportiert. Arzneimittel, die einen Einfluss auf die P-gp- und die BCRP-Aktivität ausüben, können auch die Resorption von Tenofoviralfenamid beeinflussen (siehe Tabelle 1 auf Seite 4 der Fachinformation). Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die die P-gp-Aktivität induzieren (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital), die Resorption von Tenofoviralfenamid vermindern und so die Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Odefsey und zur Resistenzentwicklung führen kann. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Odefsey mit anderen Arzneimitteln, die P-gp hemmen (z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Ciclosporin), ist zu erwarten, dass Resorption und Plasmakonzentration von Tenofoviralfenamid erhöht sind. Es ist nicht bekannt, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviralfenamid und Xanthinoxidasehemmern (z. B. Febuxostat) die systemische Exposition gegenüber Tenofovir erhöhen würde.

Tenofoviralfenamid ist in vitro kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Tenofoviralfenamid ist in vivo kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A4. Tenofoviralfenamid ist in vitro ein Substrat der Transport-Polypeptide für organische Anionen (OATP) 1B1 und OATP1B3. Die Verteilung von Tenofoviralfenamid im Körper kann durch die Aktivität von OATP1B1 und OATP1B3 beeinflusst werden.

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Odefsey mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wurde ein Absinken der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet, das potenziell zu einem Verlust des virologischen Ansprechens auf Odefsey (siehe Abschnitt 4.3. der Fachinformation) und einer möglichen Resistenz gegenüber Rilpivirin und der NNRTI-Klasse führen kann.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Odefsey mit Protonenpumpenhemmern wurde ein Absinken der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet (aufgrund einer Erhöhung des Magen-pH), das potenziell zu einem Verlust des virologischen Ansprechens auf Odefsey (siehe Abschnitt 4.3. der Fachinformation) und einer möglichen Resistenz gegenüber Rilpivirin und der NNRTI-Klasse führen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung wird Vorsicht empfohlenCYP-Enzym-Inhibitoren

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Odefsey mit Arzneimitteln, die die CYP3A-Enzymaktivität hemmen, wurde eine Zunahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen beobachtet.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Die gleichzeitige Anwendung von Odefsey mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko für Torsade de Pointes erhöhen, sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Weitere Wechselwirkungen

Tenofoviralfenamid ist in vitro kein Inhibitor der humanen Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid Inhibitoren anderer UGT-Enzyme sind. Emtricitabin hatte in vitro keine hemmende Wirkung auf die Glucuronidierungsreaktion eines nicht spezifischen UGT-Substrats.

Wechselwirkungen zwischen Odefsey oder seinen einzelnen Wirkstoffen und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 3-26 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung.

Tabelle 3-26: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Odefsey und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
Antinfektiva		
Antimykotika		
Ketoconazol (400 mg einmal täglich)/ Rilpivirin ^a	Ketoconazol: AUC: ↓ 24% C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 49% C _{min} : ↑ 76% C _{max} : ↑ 30% Inhibition von CYP3A Tenofoviralfenamid: AUC: ↑ C _{max} : ↑ Inhibition von P-gp Wechselwirkungen mit Tenofoviralfenamid wurden nicht untersucht. Bei der gleichzeitigen	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
	Anwendung von Ketoconazol wird ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid (Inhibition von P-gp) erwartet.	
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Antimykotika ist ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Inhibition von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Inhibition von P-gp) zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifampicin/ Rilpivirin	Rifampicin: AUC: ↔ C _{min} : n. z. C _{max} : ↔ 25-Desacetyl-Rifampicin: AUC: ↓ 9% C _{min} : n. z. C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 80% C _{min} : ↓ 89% C _{max} : ↓ 69% Induktion von CYP3A Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C _{max} : ↓ Induktion von P-gp Wechselwirkungen mit Tenofoviralfenamid wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung führt wahrscheinlich zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid (Induktion von P-gp).	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Rifapentin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung führt wahrscheinlich zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Induktion von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Induktion von P-gp).	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Rifabutin (300 mg einmal täglich)/ Rilpivirin ^a	Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
Rifabutin (300 mg einmal täglich)/ Rilpivirin	C _{max} : ↔ 25-O-Desacetyl-Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 42% C _{min} : ↓ 48% C _{max} : ↓ 31% Induktion von CYP3A Tenofoviralfenamid: AUC: ↓ C _{max} : ↓ Induktion von P-gp Wechselwirkungen mit Tenofoviralfenamid wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung führt wahrscheinlich zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Tenofoviralfenamid (Induktion von P-gp).	
Makrolid-Antibiotika		
Clarithromycin Erythromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die Kombination von Odefsey mit diesen Makrolid-Antibiotika kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Inhibition von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Inhibition von P-gp) führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Antivirale Arzneimittel		
Boceprevir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Telaprevir (750 mg alle 8 Stunden)/ Rilpivirin	Telaprevir: AUC: ↓ 5% C _{min} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 3% Rilpivirin: AUC: ↑ 78% C _{min} : ↑ 93% C _{max} : ↑ 49%	In-vitro-Daten legen nahe, dass Boceprevir oder Telaprevir das Potenzial haben, die intrazelluläre Aktivierung und die klinische antivirale Wirksamkeit von Tenofoviralfenamid negativ zu beeinflussen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg einmal täglich)/ Rilpivirin	Ledipasvir: AUC: ↑ 2% C _{min} : ↑ 2% C _{max} : ↑ 1% Sofosbuvir: AUC: ↑ 5% C _{max} : ↓ 4% Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 8% C _{min} : ↑ 10% C _{max} : ↑ 8% Rilpivirin: AUC: ↓ 5% C _{min} : ↓ 7% C _{max} : ↓ 3%	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg einmal täglich)/ Tenofovirafenamid	Tenofovirafenamid: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↑ 3%	
Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)/ Rilpivirin (25 mg einmal täglich)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 21% Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Simeprevir (150 mg einmal täglich)/ Rilpivirin	Simeprevir: AUC: ↑ 6% C _{min} : ↓ 4% C _{max} : ↑ 10% Rilpivirin: AUC: ↑ 12% C _{min} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 4%	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Antikonvulsiva		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Induktion von CYP3A) und Tenofovirafenamid (Induktion von P-gp) führen.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
Glukokortikoide		
Dexamethason (systemisch, außer bei Einzelgabe)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Es wird eine signifikante dosisabhängige Abnahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (Induktion von CYP3A) erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Protonenpumpenhemmer		
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Rilpivirin ^a	Omeprazol: AUC: ↓ 14% C _{min} : n. z. C _{max} : ↓ 14% Rilpivirin: AUC: ↓ 40% C _{min} : ↓ 33% C _{max} : ↓ 40% (Reduzierte Resorption, Anstieg des Magen-pH)	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol Dexlansoprazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Es wird eine signifikante Abnahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (reduzierte Resorption, Anstieg des Magen-pH) erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.
Pflanzliche Präparate		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Induktion von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Induktion von P-gp) führen.	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
H₂-Rezeptorantagonisten		
Famotidin (40 mg Einzeldosis, eingenommen 12 Stunden vor Rilpivirin)/ Rilpivirin ^a Famotidin (40 mg Einzeldosis, eingenommen 2 Stunden vor Rilpivirin)/ Rilpivirin ^a Famotidin (40 mg Einzeldosis, eingenommen 4 Stunden nach Rilpivirin)/ Rilpivirin ^a	Rilpivirin: AUC: ↓ 9% C _{min} : n. z. C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 76% C _{min} : n. z. C _{max} : ↓ 85% (Reduzierte Resorption, Anstieg des Magen-pH) Rilpivirin: AUC: ↑ 13% C _{min} : n. z. C _{max} : ↑ 21%	Es sollten nur H ₂ -Rezeptorantagonisten verwendet werden, die einmal täglich dosiert werden können. Es muss ein strenger Dosierungsplan eingehalten werden, mit der Einnahme des H ₂ -Rezeptorantagonisten mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Odefsey.
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer signifikanten Abnahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (reduzierte Resorption, Anstieg des pH-Werts im Magen) führen.	
Antazida		
Antazida (z. B. Aluminium oder Magnesiumhydroxid, Kalziumkarbonat)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer signifikanten Abnahme der Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (reduzierte Resorption, Anstieg des pH-Werts im Magen) führen.	Antazida dürfen nur entweder mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Odefsey eingenommen werden.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (0,035 mg einmal täglich)/ Rilpivirin Norethindron (1 mg einmal täglich)/ Rilpivirin	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17% Norethindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* * basierend auf historischen Kontrollen	Keine Dosisanpassung erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
Narkotische Analgetika		
Methadon (60-100 mg einmal täglich, individuelle Dosierung)/ Rilpivirin	R(-)Methadon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 22% C _{max} : ↓ 14% S(+)Methadon: AUC: ↓ 16% C _{min} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 13% Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* * basierend auf historischen Kontrollen	Keine Dosisanpassungen erforderlich. Eine klinische Überwachung wird empfohlen, da die Erhaltungstherapie mit Methadon bei einigen Patienten eventuell angepasst werden muss.
Analgetika		
Paracetamol (500 mg Einzeldosis)/ Rilpivirin ^a	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : n. z. C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26% C _{max} : ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Antiarrhythmika		
Digoxin/ Rilpivirin	Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : n. z. C _{max} : ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Antikoagulanzen		
Dabigatranetexilat	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Ein Risiko für eine Erhöhung der Dabigatran-Plasmakonzentrationen kann nicht ausgeschlossen werden (Inhibition des intestinalen P-gp).	Die gleichzeitige Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen.
Immunsuppressiva		
Ciclosporin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Ciclosporin ist ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Rilpivirin (Inhibition von CYP3A) und Tenofoviralfenamid (Inhibition von P-gp) zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey
Antidiabetika		
Metformin (850 mg Einzeldosis)/ Rilpivirin	Metformin: AUC: ↔ C _{min} : n. z. C _{max} : ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
HMG-COA-Reduktasehemmer		
Atorvastatin (40 mg einmal täglich)/ Rilpivirin ^a	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15% C _{max} : ↑ 35% Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9%	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE-5)-Hemmer		
Sildenafil (50 mg Einzeldosis)/ Rilpivirin ^a	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : n. z. C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Vardenafil Tadalafil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Odefsey untersucht. Dies sind Arzneimittel derselben Klasse, für die ähnliche Wechselwirkungen prognostiziert werden können.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Hypnotika/ Sedativa		
Midazolam (2,5 mg einmal täglich oral)/ Tenofoviralfenamid Midazolam (1 mg einmal täglich intravenös)/ Tenofoviralfenamid	Midazolam: AUC: ↑ 12% C _{min} : n. z. C _{max} : ↑ 2% Midazolam: AUC: ↑ 8% C _{min} : n. z. C _{max} : ↓ 1%	Keine Dosisanpassung erforderlich.

^a In dieser Wechselwirkungsstudie wurde eine höhere Dosis Rilpivirinhydrochlorid angewendet als empfohlen, um die maximalen Auswirkungen auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel zu untersuchen. Die Dosierungsempfehlung bezieht sich auf die empfohlene Dosis Rilpivirin von 25 mg einmal täglich.

AUC=Area under the Curve, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, n. z.=Nicht zutreffend, P-gp=P-Glykoprotein, TAF=Tenofoviralfenamid,

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Die Ergebnisse von Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit den Bestandteilen von Odefsey lassen keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei der Kombination von Odefsey mit den folgenden Arzneimitteln erwarten: Buprenorphin, Naloxon, Norbuprenorphin und Norgestimat/ Ethinylestradiol.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Frauen im gebärfähigen Alter/ Kontrazeption bei Männern und Frauen***

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von Odefsey oder seinen Wirkstoffen bei Schwangeren vor.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge mit Exposition) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/ neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität für Emtricitabin oder Tenofoviralfenamid (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Tierstudien haben einen geringen Übergang von Rilpivirin in die Plazenta gezeigt. Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin bei schwangeren Frauen in die Plazenta übergeht. Bei Ratten und Kaninchen trat in Studien mit Rilpivirin keine Teratogenität auf.

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

Stillzeit

Emtricitabin geht in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin oder Tenofoviralfenamid in die Muttermilch übergehen. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Tenofovir in die Muttermilch übergeht.

Es gibt keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen der Wirkstoffe von Odefsey auf Neugeborene/Kleinkinder, deshalb sollte Odefsey in 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

Es liegen keine Daten über die Wirkung von Odefsey auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierstudien haben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Emtricitabin,

Rilpivirinhydrochlorid oder Tenofoviralafenamid auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass über Erschöpfung, Schwindelgefühl und Schläfrigkeit in Zusammenhang mit der Anwendung der Wirkstoffe von Odefsey berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Dies sollte berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt wird.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Im Fall einer Überdosierung muss der Patient auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden, einschließlich Überwachung des klinischen Status des Patienten, Überwachung der Vitalfunktionen und EKG (QT-Intervall).

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Odefsey. Bis zu 30% der Emtricitabin-Dosis kann durch Hämodialyse eliminiert werden. Tenofovir wird mit einem Extraktionskoeffizienten von rund 54% wirksam durch Hämodialyse eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können. Da Rilpivirin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Dialyse erheblich eliminiert wird.

Die Verabreichung von Aktivkohle kann unterstützend zur Entfernung des nicht resorbierten Rilpivirinhydrochlorid verwendet werden.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß Annex IIb des EPAR gelten für Odefsey[®] folgende Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe oder den Gebrauch:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

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

Elemente für die Übersichtstabellen im EPAR**Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken**

Tabelle 3-27: Übersicht der Sicherheitsbedenken

	Sicherheitsbedenken für Odefsey®	Jeweilige betroffene Bestandteile von Odefsey®
Wichtige identifizierte Risiken	Symptomatische akute Verschlimmerung der Lebererkrankung in der Nachbehandlung bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten	FTC, TAF
	Entwicklung von Arzneimittelresistenzen	RPV
	Depression	RPV
	Schwerwiegende Hautreaktionen	FDC Produkte, die RPV enthalten
Wichtige potentielle Risiken	Nierentoxizität	TAF
	Ereignisse in Knochen aufgrund einer möglichen renalen proximalen Tubulopathie/Rückgang der Knochendichte	TAF
	Okulare Effekte (posteriore Uveitis)	TAF
	Überdosierung (einschließlich Überdosierung, die durch versehentliche gleichzeitige Anwendung von Odefsey mit RPV- und TDF-haltigen Arzneimitteln auftritt)	Odefsey (als Einzeldosis), RPV, TAF
	Off-Label-Anwendung bei Patienten mit einer Baseline-Viruslast von >100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Odefsey (als Einzeldosis), RPV
	Verlängerung des QT-Intervalls	RPV
	Lebertoxizität	RPV
	Verminderte Cortisolspiegel im Blut	RPV
Fehlende Informationen	Langfristige Information zur Sicherheit bei Erwachsenen und Jugendlichen	Odefsey (als Einzeldosis)
	Sicherheit bei Kindern im Alter von 4 Wochen bis <12 Jahren	RPV, TAF
	Sicherheit bei älteren Patienten	FTC, RPV, TAF
	Sicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit	FTC, RPV, TAF
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT, Klasse C)	RPV, TAF
	Sicherheit bei Patienten mit HCV-Koinfektion	TAF
	Sicherheit bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung	FTC, RPV, TAF
	Entwicklung von Arzneimittelresistenzen bei Langzeitanwendung	Odefsey
	Arzneimittelwechselwirkungen	TAF

CPT=Child-Pugh-Turcotte, FDC=Fixdosiskombination, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, QT-Intervall=Abschnitt des Elektrokardiogramms zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes und dem Ende der T-Welle, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil

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

Tabelle 3-28: Laufende und geplante Studien/ Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheits-bedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Interventionelle klinische Studien (Kategorie 3)				
Studie GS-US-366-1160	Zur Sammlung von Informationen zur Wirksamkeit bei einem Therapiewechsel auf Odefsey gegenüber einer Aufrechterhaltung der Behandlung mit EFV/FTC/TDF bei HIV-1 infizierten Patienten, die durch ein EFV/FTC/TDF enthaltendes Behandlungsregime virologisch supprimiert sind.	Fehlende Information: Langfristige Information zur Sicherheit bei Erwachsenen und Jugendlichen Entwicklung von Arzneimittelresistenzen bei Langzeitanwendung	Begonnen	48-Wochen Bericht: Q4 2016 96-Wochen Bericht: Q4 2017
Studie GS-US-366-1216	Zur Sammlung von Informationen zur Wirksamkeit bei einem Therapiewechsel auf Odefsey gegenüber einer Aufrechterhaltung der Behandlung mit FTC/RPV/TDF bei HIV-1 infizierten Patienten, die durch ein FTC/RPV/TDF enthaltendes Behandlungsregime virologisch supprimiert sind.	Fehlende Information: Langfristige Information zur Sicherheit bei Erwachsenen und Jugendlichen Entwicklung von Arzneimittelresistenzen bei Langzeitanwendung	Begonnen	48-Wochen Bericht: Q4 2016 96-Wochen Bericht: Q4 2017

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Nicht-Interventionelle Studien (Kategorie 3)				
Antiretrovirales Schwangerschaftsregister	Zur Sammlung von Informationen zum Risiko von Geburtsfehlern bei Patienten, die während der Schwangerschaft antiretrovirale Arzneimittel einschließlich Odefsey ausgesetzt sind.	Fehlende Informationen: Sicherheit in der Schwangerschaft	Begonnen	Zwischenberichte sind in PSUR von Odefsey einzuschließen (DLP und Periodizität, wie in der Liste der EU Referenzdaten und Häufigkeiten von PSUR Einreichungen beschrieben)
Nicht klinische Studien (Kategorie 3)				
In vitro Studien zum Potential von signifikanten Wirkungen auf die TFV-Plasmakonzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung von TAF und Xanthinoxidasehemmern	Um Informationen zum Potential von Arzneimittelwechselwirkungen zwischen TAF und Xanthinoxidasehemmern zu liefern	Fehlende Informationen: Arzneimittelwechselwirkungen	Geplant	Abschlussbericht: Q4 2016
DLP=Data-Lock Point, EFV=Efavirenz, EU=Europäische Union, FTC=Emtricitabin, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, PSUR=Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil, TFV=Tenofovir				

Zusammenfassung des Entwicklungsplans zur Wirksamkeit nach der Zulassung

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

Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-29: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Symptomatische akute Verschlimmerung der Lebererkrankung in der Nachbehandlung bei HIV/HBV-koinfizierten Patienten	Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält Angaben zum Risiko der Exazerbation der Hepatitis bei HIV-1/HBV-koinfizierten Patienten nach Absetzen von Odefsey.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Entwicklung von Arzneimittelresistenzen	Abschnitt 4.1 der Fachinformation enthält die Aussage, dass Odefsey zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit HIV-1, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, angewendet wird. Die Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation empfehlen, dass die Anwendung von Odefsey von einem genotypischen Resistenztest begleitet wird.	Keine
Depression	Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschreibt Depression als eine Nebenwirkung von RPV.	Keine
Schwerwiegende Hautreaktionen	Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschreibt „schwerwiegende Hautreaktionen mit systemischen Symptomen“ als eine Nebenwirkung.	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Nierentoxizität	Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält Angaben darüber, dass ein potentiell Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen Tenofovir-Spiegeln bei Einnahme von Tenofoviralafenamid nicht ausgeschlossen werden kann.	Keine
Ereignisse in Knochen aufgrund einer möglichen renalen proximalen Tubulopathie/Rückgang der Knochendichte	Keine	Keine
Okulare Effekte (posteriore Uveitis)	Keine	Keine
Überdosierung (einschließlich Überdosierung, die durch versehentliche gleichzeitige Anwendung von Odefsey mit RPV- und TDF-haltigen Arzneimitteln auftritt)	Abschnitt 4.2 der Fachinformation empfiehlt die Einnahme einer Tablette einmal täglich und die Hinweise in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Fachinformation warnen vor der gleichzeitigen Anwendung zusammen mit anderen Arzneimitteln, die RPV, TAF oder TDF enthalten. Abschnitt 4.9 der Fachinformation enthält Leitlinien zur Überwachung und Behandlung von Patienten im Falle einer Überdosierung.	Keine
Off-Label-Anwendung bei Patienten mit einer Baseline-Viruslast von >100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	Abschnitt 4.1 der Fachinformation gibt eindeutig an, dass Odefsey bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet wird.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Verlängerung des QT-Intervalls	Die Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation warnen davor, dass RPV bei supratherapeutischen Dosen in Zusammenhang mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls gebracht wurde und dass Odefsey bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln mit einem bekannten Risiko für Torsade de Pointes mit Vorsicht angewendet werden sollte. Abschnitt 4.9 der Fachinformation empfiehlt im Falle einer Überdosierung eine Überwachung des EKG (QT-Intervall).	Keine
Lebertoxizität	Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschreibt erhöhte Transaminasen (AST und/oder ALT) und erhöhtes Bilirubin als Nebenwirkungen von RPV und gibt an, dass Patienten mit einer HBV und/oder HCV-Koinfektion ein erhöhtes Risiko für Erhöhungen von Transaminasen bei Anwendung von RPV haben.	Keine
Verminderte Cortisolspiegel im Blut	Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschreibt Veränderungen des basalen und ACTH-stimulierten Cortisolspiegels in Zusammenhang mit RPV in Woche 96 der gepoolten C209 und C215 Studien. Es wird darauf hingewiesen, dass die Veränderungen der adrenalen Sicherheitsparameter als klinisch nicht relevant betrachtet werden und dass es keine klinischen Anzeichen oder Symptome gab, die auf eine adrenale oder gonadale Dysfunktion bei Erwachsenen hindeuten.	Keine
Fehlende Informationen		
Langfristige Information zur Sicherheit bei Erwachsenen und Jugendlichen	Keine	Keine
Sicherheit bei Kindern im Alter von 4 Wochen bis <12 Jahren	Abschnitt 4.2 der Fachinformation gibt an, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Odefsey bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht <35 kg bisher noch nicht erwiesen ist und dass keine Daten vorliegen.	Keine
Sicherheit bei älteren Patienten	Abschnitt 4.2 der Fachinformation weist darauf hin, dass eine Dosisanpassung von Odefsey bei älteren Patienten nicht erforderlich ist.	Keine

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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Arzneimittelwechselwirkungen	Abschnitt 4.5 der Fachinformation enthält Angaben zu Wechselwirkungen, die nicht untersucht wurden, zu potentiellen Wirkungen auf Arzneimittelspiegel und Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung mit Odefsey.	Keine
ACTH=Adrenocortikotropes Hormon, ALT=Alanin-Aminotransferase, AST=Aspartat-Aminotransferase, CPT=Child-Pugh-Turcotte-Klassifizierung, EKG=Elektrokardiogramm, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV-1=Humanes Immundefizienzvirus Typ 1, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, QTc-Intervall=Abschnitt des Elektrokardiogramms zwischen dem Beginn des QRS-Komplexes und dem Ende der T-Welle, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation [1], dem Risk-Management-Plan [2] sowie dem EPAR [3] 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. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juni 2016.
- [2] Gilead Sciences International Limited. Odefsey. Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination (FTC/RPV/TAF FDC). Risk Management Plan for the EU (1.0). 2016.
- [3] European Medicines Agency. CHMP assessment report: Odefsey. International non-proprietary name: emtricitabine / rilpivirine / tenofovir alafenamide. Procedure No: EMEA/H/C/004156/0000. 2016.