

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

*Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid  
(SYMTUZA®)  
Janssen-Cilag GmbH*

### **Modul 3 A**

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

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	33
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	40
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	75
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	99
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	108
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	113
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	114
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	115
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	118
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	118
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	138
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	139
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	139
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	142
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	142
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	142

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Patiententeilpopulationen im Anwendungsgebiet für DRV/COBI/FTC/TAF und deren zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA .....	10
Tabelle 3-2: Einteilung der Krankheitsstadien von HIV/AIDS gemäß WHO-Definition für Erwachsene und Adoleszente mit bestätigter HIV-Infektion.....	15
Tabelle 3-3: Einteilung der HIV-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen $\geq 13$ Jahre nach der CDC-Klassifikation von 1993.....	17
Tabelle 3-4: Wesentliche Nebenwirkungen der empfohlenen Wirkstoffe bei Initialeinstellung der Patienten auf eine ART .....	28
Tabelle 3-5: Jährliche Prävalenz und Inzidenz von Personen mit HIV in Deutschland von 2012-2017.....	35
Tabelle 3-6: Abfrageparameter für die Datenbank SurvStat®RKI 2.0.....	36
Tabelle 3-7: Abfrageergebnisse – HIV-1-Neudiagnosen seit 2001 und Berechnung der Prävalenz für Jugendliche von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren für das Jahr 2016 .....	38
Tabelle 3-8: Entwicklung der Prävalenz der Personen mit HIV-Infektion von 2012–2016....	39
Tabelle 3-9: Entwicklung der Prävalenz der Personen mit HIV-Infektion innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	40
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	41
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-13: Zulassung je Teilpopulation für das zu bewertende Arzneimittel und die Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	71
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zVT) .....	72
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zVT) .....	76
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	85
Tabelle 3-17: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-Tabletten .....	94
Tabelle 3-18: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Emtricitabin/Tenofoviralfenamid-Tabletten.....	94
Tabelle 3-19: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Abacavir/Lamivudin-Tabletten.....	95
Tabelle 3-20: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil .....	95

Tabelle 3-21: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid .....	96
Tabelle 3-22: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Dolutegravir-Tabletten.....	96
Tabelle 3-23: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil.....	97
Tabelle 3-24: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Ritonavir-Tabletten .....	97
Tabelle 3-25: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Maraviroc-Tabletten.....	98
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zVT) .....	99
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	103
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	104
Tabelle 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient und insgesamt).....	108
Tabelle 3-30: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlung bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln .....	127
Tabelle 3-31: Risikominimierende Maßnahmen/Zusammenfassung.....	140

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion bei Erwachsenen. ....	14
Abbildung 3-2: Potenz antiretroviraler Wirkstoffe in Abhängigkeit der genetischen Resistenzbarriere. ....	26
Abbildung 3-3: Gründe für die Auswahl der Initialtherapie von Patienten mit HIV-1-Infektion .....	32
Abbildung 3-4: Herleitung der Anzahl der antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-Infektion in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017.....	42
Abbildung 3-5: Herleitung der Anzahl antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-Infektion in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017 .....	44

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (engl. acquired immunodeficiency syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
ATV	Atazanavir
AVP	Apothekenverkaufspreis
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor
CD4	Differenzierungsmarker Nr. 4 (engl. cluster of differentiation 4)
CDC	Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention (engl. Centers for Disease Control and Prevention)
CKD	Chronische Nierenerkrankung (engl. chronic kidney disease)
COBI	Cobicistat
CYP	Cytochrom P
DDD	Definierte Tagesdosis (engl. defined daily dose)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid)
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EACS	European AIDS Clinical Society
EFV	Efavirenz
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. estimated glomerular filtration rate)
eGFR <sub>CrCG</sub>	eGFR erhoben anhand der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel
EPAR	European Public Assessment Report
ETR	Etravirin
FI	Fusions-Inhibitoren
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HIV-1	Humanes Immundefizienzvirus Typ 1
HIV-2	Humanes Immundefizienzvirus Typ 2

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HLA-b	Human Leukocyte Antigen-B
i.v.	Intravenös
INI	Integrase-Inhibitoren
IU	International Unit
KHK	Koronare Herzkrankheit
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht-Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
o.ä.	Oder ähnliche
PI	Protease-Inhibitor
RAL	Raltegravir
RAM	Resistenz-assoziierte Mutationen
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (engl. ribonucleic acid)
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
T20	Enfuvirtid
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/AIDS
VL	Viruslast
vs	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
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.*

SYMTUZA<sup>®</sup>, das Ein-Tabletten-Regime aus **Darunavir** (DRV), **Cobicistat** (COBI), **Emtricitabin** (FTC) und **Tenofoviralfenamid** (TAF), wird zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) eingesetzt [1].

Das Anwendungsgebiet umfasst vier Teilpopulationen. Zum einen ist DRV/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen. Des Weiteren deckt die Zulassung von DRV/COBI/FTC/TAF die antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer HIV-1-Infektion als weitere Teilpopulationen ab. Alle Teilpopulationen sind zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen (zVT).

In Tabelle 3-1 wird zVT, die im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bestätigt worden ist, für das vorliegende Anwendungsgebiet von DRV/COBI/FTC/TAF zusammenfassend abgebildet [2]. Für antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene und Jugendliche werden als zVT zwei Optionen für den 3. Kombinationspartner angegeben, Rilpivirin (RPV) oder Dolutegravir (DTG). Diese beiden Optionen sind grundsätzlich als gleichwertig zu anzusehen. Beim Einsatz des Wirkstoffes RPV ist jedoch zu beachten, dass dieser nur bei Patienten mit einer Viruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/ $\mu$ l zugelassen ist und damit nur bei einer eingeschränkten Teilpopulation der antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten angewendet werden darf. Als Sockeltherapie kann zwischen TAF oder Tenofoviridisoproxil (TDF) in Kombination mit FTC oder Abacavir (ABC) in Kombination mit Lamivudin (3TC) gewählt werden. Es ist hierbei zu beachten, dass aufgrund des Zulassungsstatus TDF nicht bei antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen verordnet werden darf.

Tabelle 3-1: Patiententeilpopulationen im Anwendungsgebiet für DRV/COBI/FTC/TAF und deren zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA

Anwendungsgebiet		
Kodierung	Teilpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A	Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen</b> .	RPV oder DTG in Kombination mit zwei Nukleosid- /Nukleotidanaloga ([TAF oder TDF]/FTC oder ABC/3TC).
	Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen</b> (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg).	RPV oder DTG in Kombination mit zwei Nukleosid-/Nukleotidanaloga (TAF/FTC oder ABC/3TC).
	Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen</b> .	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.
	Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen</b> (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg).	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.
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil		

### 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).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema zVT hat gemäß § 8 AM-NutzenV am 09.06.2017 (Beratungsanforderung 2017-B-066) stattgefunden.

Die zVT für DRV/COBI/FTC/TAF wurde entsprechend den Kriterien in 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA bestimmt.

Die Festlegung kann der Niederschrift zum Beratungsgespräch entnommen werden [2], von der Festlegung wird nicht abgewichen (s. Abschnitt 3.1.1).

*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.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die zVT wurden im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA festgelegt [2]. Außer der zitierten Niederschrift wurde die aktuelle Fachinformation von DRV/COBI/FTC/TAF herangezogen [1]. Da von der festgelegten zVT nicht abgewichen wird, wurden keine weiteren Quellen verwendet.

### 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. Janssen-Cilag (2017): Symtuza® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten. Stand: September 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-066 - Wirkstoff DRV/COBI/FTC/TAF (Finale Fassung). VERTRAULICH.

## 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.*

HIV gehört zur Gruppe der Lentiviren aus der Familie der Retroviren. HIV-1 wurde erstmals im Jahr 1983 beschrieben [1], HIV-2 im Jahr 1986 [2, 3]. HIV-1 umfasst neun Subspezies, kommt global vor und ist für über 99% aller HIV-Infektionen verantwortlich. HIV-2 hingegen ist weniger infektiös als HIV-1 und kommt hauptsächlich in westafrikanischen Regionen vor. Eine HIV-2-Infektion verläuft in der Regel milder als eine HIV-1-Infektion.

Der Mensch infiziert sich mit dem HI-Virus über den Kontakt mit den Körperflüssigkeiten Blut, Sperma, Vaginalsekret sowie Muttermilch und Cerebrospinalflüssigkeit. Die Übertragung erfolgt meistens entweder über die Schleimhäute (z.B. horizontal durch ungeschützten Geschlechtsverkehr oder vertikal von Mutter auf Kind unter der Geburt) oder durch kontaminierte Nadeln (z.B. bei intravenösem [i.v.] Drogenkonsum). Weitere potentielle Eintrittsstellen sind frische, noch blutende Wunden bzw. nicht ausreichend verhornte, verletzte Stellen der Außenhaut [4-6].

### Pathophysiologie der HIV-Infektion

In der Regel beginnt eine HIV-Infektion durch Eintritt von Viruspartikeln in die Blutbahn. Im Blut des Wirts treten die HI-Viren in ihre Zielzellen über den humanen Differenzierungsmarker Nr. 4 (engl. cluster of differentiation 4, CD4)-Rezeptor und die Ko-Rezeptoren CCR5 oder CXCR4 ein. Bei den Zellen mit CD4-Rezeptoren handelt es sich vorwiegend um T-Helferzellen. Neben den T-Helferzellen tragen u.a. auch ruhende Zellen, z.B. Gedächtnis-T-Zellen und T-Zellvorläuferzellen im Knochenmark, CD4-Rezeptoren. In diesen kann das HI-Virus langlebige Reservoirs bilden, die erst unter bestimmten Lebensbedingungen aktiviert werden. Da ruhende Zellen weder vom Immunsystem noch der antiretroviralen Therapie (ART) als infizierte Zellen erkannt werden und im Körper verbleiben, trägt es dazu bei, dass HIV trotz effektiver Therapien nicht eradiziert werden kann.

Nach Eintritt des Virus in die Zielzelle baut das HI-Virus zur Vermehrung seine Erbsubstanz in die Zelle ein. Hierfür wird mittels des viralen Enzyms Reverse Transkriptase die virale RNA

in provirale HIV-Desoxyribonukleinsäure (engl. deoxyribonucleic acid, DNA) transkribiert und im Zellkern in die DNA des Wirts über das virale Enzym Integrase integriert. Zur Entwicklung neuer Viruspartikel erfolgt im Zellkern anschließend eine Transkription in virale RNA und Translation in virale Proteine. In diesem Prozess entstehen die virale Protease und Glucosidase, die an dem Zusammenbau neuer Viruspartikel beteiligt sind. Die neu gebildeten Viren gelangen durch die Zellmembran in die Blutbahn und infizieren so weitere CD4<sup>+</sup>-T-Zellen. Die kurze Replikationszeit, die hohe Replikationsrate ( $\sim 10^9$ – $10^{11}$  Viren/Tag) sowie die hohe Fehlerrate bei den viralen Transkriptionsprozessen führen zur ununterbrochenen Entstehung einer genetisch vielfältigen Viruspopulation. Dadurch werden potenziell medikamenten-resistente Virusvarianten (Resistenz-assoziierte Mutationen, RAM) gebildet. Die kontinuierliche Verminderung der T-Zellen im Zuge vermehrter HIV-Replikation führt zu einer Suppression der spezifischen Immunantwort. Dieser Effekt wird durch die Nachproduktion der CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten zunächst kompensiert, erschöpft sich jedoch zunehmend und führt letztendlich zum vollständigen Versagen des Immunsystems, was sich im erworbenen Immundefektsyndrom (engl. acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) äußert (s. Abbildung 3-1) [7].

### Verlauf der HIV-Infektion

Die unbehandelte HIV-Infektion verläuft in drei Phasen, die sich in eine akute, eine chronische und die AIDS-Phase einteilen lassen (Abbildung 3-1) [7].

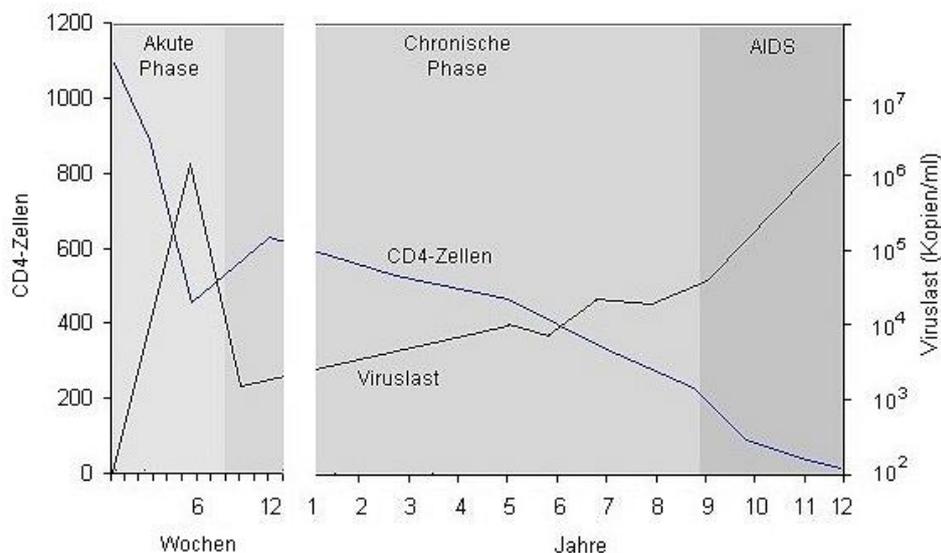


Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion bei Erwachsenen.

Quelle: [7]

Verlauf der unbehandelten HIV-Infektion:

- 1.) Akutes retrovirales Syndrom/Primärinfektion: Wenige Tage bis Wochen nach der Infektion kommt es in der Mehrzahl der Patienten zu unspezifischen, grippeähnlichen Krankheitssymptomen, einhergehend mit Fieber, Hautausschlag, oralen Ulzerationen, Arthralgien, Appetit- und Gewichtsverlust und allgemeiner Abgeschlagenheit. Nach Abklingen der Symptome schließt sich eine asymptomatische Phase an, die mit persistierender Lymphadenopathie einhergehen kann. Die CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl zum Ende dieser Phase wird als „viraler Setpoint“ (Viruslast, gemessen 12–36 Monate nach Sero-konversion) bezeichnet und definiert maßgeblich den weiteren Verlauf der chronischen HIV-Infektion.
- 2.) Während der asymptomatischen/chronischen Phase oder Latenzphase kann das Immun-system die Viruslast kontrollieren, weshalb diese niedrig bleibt. Allerdings geht dies mit einer kontinuierlich sinkenden CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl einher, sodass sich schließlich, oft erst nach vielen Jahren, das Verhältnis von CD4<sup>+</sup>-T-Zellen und Virus zugunsten des Virus verschiebt. In der Folge kommt es zu zunehmender Immunschwäche häufig begleitet von oralem Soor, Herpes-Infektionen und schließlich zum Ausbruch der AIDS-definierenden Erkrankungen.
- 3.) Das Vollbild des AIDS wird definiert durch das Vorliegen einer in Tabelle 3-2 unter dem klinischen Stadium 4 aufgeführten Erkrankungen (WHO [World Health Organization]) oder einer CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl <200/µl (Stadium 3 nach CDC [Centers for Disease Control and Prevention]) [8-12].

### Stadieneinteilung der HIV-Infektion

Die HIV-Infektion kann nach zwei anerkannten Klassifikationssystemen in Stadien eingeteilt werden: der WHO-Klassifikation oder dem Klassifikationssystem der CDC.

Die WHO unterteilt die HIV-Infektion anhand klinischer Symptome in vier Krankheitsstadien (s. Tabelle 3-2) [13].

Tabelle 3-2: Einteilung der Krankheitsstadien von HIV/AIDS gemäß WHO-Definition für Erwachsene und Adoleszente mit bestätigter HIV-Infektion

<p><u>Klinisches Stadium 1</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Asymptomatische HIV-Infektion</li> <li>• Persistierendes Lymphadenopathie-Syndrom</li> </ul>
<p><u>Klinisches Stadium 2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moderater, nicht anderweitig zu erklärender Gewichtsverlust (&lt;10% des geschätzten oder gemessenen Körpergewichts)<sup>1</sup></li> <li>• Rezidivierende Atemwegsinfekte (Sinusitis, Tonsillitis, Otitis media und Pharyngitis)</li> <li>• Herpes Zoster</li> </ul>

- Anguläre Cheilitis
- Rezidivierende orale Ulzerationen
- Papulöse, juckende Ausschläge
- Seborrhoische Dermatitis
- Nagelpilzinfekte

#### Klinisches Stadium 3

- Schwerer, nicht anderweitig zu erklärender Gewichtsverlust (>10% des geschätzten oder gemessenen Körpergewichts)<sup>2</sup>
- Nicht anderweitig zu erklärende, chronische Diarrhoe, die länger als einen Monat besteht
- Nicht anderweitig zu erklärendes, länger als einen Monat persistierendes Fieber (>37,6°C, intermittierend oder konstant)
- Persistierende orale Candidiasis
- Orale Haarleukoplakie
- Pulmonale Tuberkulose (aktuell vorhanden)
- Schwere bakterielle Infekte (z.B. Pneumonie, Empyem, Pyomyositis, Infekte des Knochens oder Gelenkes, Meningitis oder Bakteriämie)
- Akute, nekrotisierende, ulzerative Stomatitis, Gingivitis oder Periodontitis
- Nicht anderweitig zu erklärende Anämie (Hämoglobin <8 g/dl), Neutropenie (<500 Zellen/ $\mu$ l) oder chronische Thrombozytopenie (<50.000 Zellen/ $\mu$ l)

#### Klinisches Stadium 4<sup>3</sup>

- Wasting-Syndrom
- *Pneumocystis*-Pneumonie
- Rezidivierende schwere, bakterielle Pneumonie
- Chronische Herpes Simplex Infektion (orolabial, genital oder anorektal über >1 Monat andauernd oder mit viszeraler Manifestation)
- Ösophageale Candida-Infektion (oder Candida-Infektion der Trachea, Bronchien, oder Lungen)
- Extrapulmonale Tuberkulose
- Kaposi-Sarkom
- Cytomegalievirus-Infektion (Retinitis oder Infektion anderer Organe)
- Toxoplasmose des Zentralnervensystems
- HIV-Enzephalopathie
- Extrapulmonale *Kryptokokken*-Infektion einschließlich Meningitis
- Disseminierte nicht-tuberkulöse mykobakterielle Infektion
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Chronische Kryptosporidien-Infektion (verbunden mit Diarrhoe)
- Chronische Infektion mit *Isospora belli*
- Disseminierte Mykose (z.B. *Coccidiomykose* oder *Histoplasmose*)

- Rezidivierende nicht-thyphoide *Salmonella*-Bakteriämie
- Lymphom (zerebral oder B-Zell non-Hodgkin) oder andere solide mit HIV-assoziierte Tumore
- Invasives Zervix-Karzinom
- Atypische, disseminierte Leishmaniose
- Symptomatische HIV-assoziierte Nephropathie oder symptomatische HIV-assoziierte Kardiomyopathie

<sup>1</sup>Messung des Körpergewichts bei schwangeren Frauen sollte die erwartete Zunahme des Gewichtes während der Schwangerschaft berücksichtigen.

<sup>2</sup>„Nicht anderweitig erklärbar“ bezieht sich darauf, dass das Krankheitssymptom durch keine anderen Gründe erklärt werden kann.

<sup>3</sup>Einige weitere Krankheitssymptome können in regionalen Einteilungen verwendet werden (z.B. die Reaktivierung der Chagas-Krankheit [Meningoenzephalitis oder Myokarditis] in der WHO-Region von Amerika und disseminierte Penicilliose in Asien).

HIV: humanes Immundefizienzvirus

Quelle: [13]

Das WHO-System klassifiziert demnach die HIV-Erkrankung auf der Basis von klinischen Manifestationen, die von Klinikern in geographischen Gebieten ohne Zugang zu CD4<sup>+</sup>-T-Zell-zahlmessungen erkannt und behandelt werden können.

Das Klassifikationssystem der CDC beurteilt die Schwere der HIV-Erkrankung nach der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl und drei klinischen Kategorien, A–C [9] (s. Tabelle 3-3). Während sich die klinischen Symptome von WHO und CDC-Definition größtenteils überschneiden, besteht der Hauptunterschied in den Klassifikationssystemen in der Berücksichtigung der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl in der CDC-Klassifikation [9].

Tabelle 3-3: Einteilung der HIV-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen  $\geq 13$  Jahre nach der CDC-Klassifikation von 1993

Klinik CD4 <sup>+</sup> -T-Zellen	Klinische Kategorie A Asymptomatische oder akute HIV Krankheit	Klinische Kategorie B Symptomatisch, aber nicht A oder C	Klinische Kategorie C AIDS-Erkrankungen <sup>1</sup>
>500/ $\mu$ l	A1	B1	C1
200–499/ $\mu$ l	A2	B2	C2
<200/ $\mu$ l	A3	B3	C3

<sup>1</sup>Zu den AIDS-definierenden Erkrankungen bzw. Klinik siehe 9.

Quelle: [9]

## Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

### *Geschlechtsspezifische Besonderheiten*

Inkonsistente Daten bestehen bezüglich der geschlechtsabhängigen Viruslast. Eine Meta-Analyse von Napravnik et al. (2002) zeigt, dass Frauen konsistent niedrigere HIV-RNA-Spiegel aufweisen als Männer in vergleichbaren Krankheitsstadien [14]. Neuere Studien mit Daten aus

den HIV-Insight- und Plum-Datenbanken stellen jedoch dar, dass die Viruslast bei geringer CD4<sup>+</sup>-T-Zell-Konzentration ( $\leq 50$  CD4<sup>+</sup>-T-Zellen/ $\mu$ l) bei Frauen höher ist als bei Männern und sich dieses Verhältnis bei höheren CD4<sup>+</sup>-T-Zell-Konzentrationen ( $>350$  CD4<sup>+</sup>-T-Zellen/ $\mu$ l) umkehrt [15]. Einigkeit herrscht darüber, dass die Krankheitsprogression weitestgehend geschlechtsunabhängig ist und die Viruslast keinen Einfluss auf die Stadieneinteilung der HIV-Erkrankung nimmt [16]. Die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien unterscheiden in ihren Therapieempfehlungen nicht zwischen den Geschlechtern [17]. Diesem Vorgehen folgte auch der G-BA in seinem Beschluss zu RPV, nachdem „vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint“ [18].

### ***Altersspezifische Besonderheiten***

#### *Kinder und Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion*

Kinder werden zu 95% über ihre Mutter mit dem HIV-1-Virus infiziert [19], wobei bei Kindern grundlegende Unterschiede im Infektionsmodus, in der viralen Dynamik, in der Reife des Immunsystems sowie im klinischen Verlauf im Vergleich zu Erwachsenen existieren [20]. Die HIV-1-Infektion verläuft bei Kindern deutlich aggressiver. Die Viruslast steigt bei unbehandelten Kindern über 1.000.000 RNA-Kopien/ml und nimmt nur langsam innerhalb der folgenden 4–5 Jahre ab. Begünstigt wird dies durch die eingeschränkte spezifische Immunantwort des noch reifenden Immunsystems. Die Entwicklung von Kindern wird folglich durch die HIV-1-Infektion beeinflusst. So ist beispielsweise die Inzidenz für Enzephalopathie bei Kindern innerhalb des ersten Jahres einer HIV-1-Infektion deutlich höher als bei Erwachsenen (9,9% vs 0,3%) [21].

Bei Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion ist der Verlauf und die Symptomatik der Erkrankung zu den der Erwachsenen sehr ähnlich, weshalb die Klassifikationssysteme der WHO und der CDC beide Populationen zusammenfassen [13, 22]. Grundsätzlich gleichen sich auch die Therapieprinzipien von Erwachsenen und Jugendlichen in großen Teilen. Folglich werden Jugendliche häufig in den Leitlinien für Erwachsene erfasst [9].

#### *Ältere Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion*

Mit dem zunehmenden Alter nimmt die Fähigkeit des Immunsystems zur Regeneration ab, wodurch es schneller zu einer Reduktion in der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl bei erhöhter Viruslast kommt. Je älter und morbider der Patient mit einer HIV-Infektion ist, desto rascher verläuft die Krankheitsprogression [23]. Die mediane Zeit bei einer unbehandelten HIV-1-Infektion bis zur Entwicklung von AIDS liegt für 15–24-Jährige bei ca. 11,0 Jahren. Im Vergleich dazu liegt diese bei 45–54-jährigen Patienten bei ca. 7,7 Jahren [24]. Zudem zeigen Untersuchungen, dass eine erhöhte Viruslast und eine reduzierte CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen, was durch ein erhöhtes Alter begünstigt wird [25–27]. Die Leitlinien spiegeln wider, dass ein Therapieerfolg neben Begleiterkrankungen und weiteren

Faktoren abhängig vom biologischen Alter des Patienten ist. Ein Alter von >50 Jahren stellt ein Kriterium für einen sofortigen Behandlungsbeginn dar [17].

### **Beschreibung der Therapieziele und Empfehlungen**

Mit den derzeit verfügbaren Arzneimitteln ist eine Heilung der HIV-Infektion nicht möglich, dennoch sollen mit einer effektiven ART Morbidität, Mortalität und Infektiosität durch HIV verhindert werden. Das Ziel der ART ist es daher, dem Patienten lebenslang eine gut verträgliche, einfach anzuwendende und hoch wirksame Therapie anzubieten, um die Viruslast unter der Nachweisgrenze von 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml und die CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl im Normbereich zu halten. Zudem soll eine zelluläre Immunität erreicht und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen reduziert werden. Aufgrund der lebenslangen Therapie ist es unabdingbar, auf Therapieoptionen zurückzugreifen, die sich langfristig weniger toxisch auf den Körper auswirken, um Langzeitschäden zu vermeiden [17].

Entscheidend für das Erreichen des primären Therapieziels, die nachhaltige Reduktion der Viruslast unter der Nachweisgrenze, ist das Vermeiden einer Resistenzentwicklung. Durch die Entstehung von Resistenzen steigt die potenzielle Gefahr für einen Langzeiterfolg der Therapie und weltweit für das Erreichen des UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS)-Ziels, der HIV-Elimination im Jahr 2030 [28]. Das HI-Virus weist, wie oben dargestellt, eine hohe Mutationsrate auf [29]. Unbehandelt und bei einer nicht optimalen Therapie vermehrt sich das HI-Virus sehr schnell, so dass zahlreiche Abwandlungen vom Wildtyp mit der ursprünglichen Erbinformation entstehen. Unter anderem handelt es sich hierbei um Versionen des HI-Virus (sog. Quasispezies), die bestimmten antiretroviralen Medikamenten widerstehen können und damit diesen gegenüber resistent sind. Hierbei ist entscheidend, wie schnell sich das Virus trotz der Therapie replizieren kann. Eine hohe Replikationsrate hat viele Mutationen und potenzielle RAM zur Folge, die unter der ART selektiert werden und somit gegenüber dem Wildtyp-Virus einen Selektionsvorteil aufweisen. Resistente Virusmutanten sind eine wesentliche Ursache für das Auftreten eines virologischen Versagens, da sie eine verminderte Empfindlichkeit gegen die ART zeigen [19]. RAM können in ruhenden Zellen archiviert werden und dazu führen, dass dauerhafte Resistenzen sowie Kreuzresistenzen gegen ganze Wirkstoffklassen entstehen. Eine erfolgreiche Suppression der Virusreplikation senkt daher die Fähigkeit des Virus, neue Quasispezies hervorzubringen und vermeidet dadurch ein konsekutives Therapieversagen, welches im schlimmsten Fall in einem Zusammenbruch des Immunsystems und dem Ausbruch von AIDS enden kann. Daher besteht ein wesentliches Ziel der relevanten nationalen wie auch internationalen Leitlinien darin, die regelmäßige Einnahme der ART durch den Patienten durch einfach einzunehmende und besser verträgliche Therapiemöglichkeiten zu fördern.

Dabei sind vorliegende Resistenzen nicht nur bei einer bestehenden ART entscheidend. Bei ca. 10% der deutschen Patienten, die mit HIV-1 infiziert sind, liegen bereits vor Therapiebeginn mit der ART Primärresistenzen gegen bestimmte Wirkstoffe vor [17, 30]. Auch wenn der Anteil der Primärresistenzen in Deutschland in den letzten Jahren stabil geblieben ist, ist die Tendenz

weltweit steigend [31, 32]. Dieser Umstand gewinnt im Besonderen zu Zeiten der Globalisierung und Zuwanderung an Bedeutung. Grundsätzlich ist daher vor Therapiebeginn mit der ART ein Resistenztest durchzuführen, da unerkannte Resistenzen zu einer reduzierten Effektivität der Therapie führen [17].

Ein weiteres Ziel der ART neben der Vermeidung der Resistenzentwicklung ist es, die Transmissionsrate zu reduzieren [17, 33, 34]. Klinische Studien mit Paaren haben ergeben, dass eine Übertragung von HIV-1-positiven Partnern auf HIV-1-negative Partner um >96% durch eine effektive ART reduziert werden konnte [33].

### ***Therapieinitiierung bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten***

Die ART ist entsprechend den deutsch-österreichischen Leitlinien eindeutig indiziert, sobald die HIV-1-Infektion symptomatisch wird, d.h. Klasse B oder C nach dem CDC-Klassifikationsschema, oder sobald die CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl auf <500 CD4<sup>+</sup>-T-Zellen/ $\mu$ l fällt. Ein Unterschreiten der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl auf <200 Zellen/ $\mu$ l sollte vermieden werden, da hiermit eine höhere Morbidität und Mortalität assoziiert ist.

Die europäischen EACS(European AIDS Clinical Society)-Leitlinien empfehlen sogar die Initiierung einer ART grundsätzlich ohne Beachtung der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl, nicht nur um das Risiko des Auftretens von AIDS-definierenden Ereignissen zu verhindern, sondern auch das Übertragungsrisiko auf weitere Individuen zu reduzieren [35].

Die Vorteile des frühen Therapiebeginns zeigen die Ergebnisse der internationalen, prospektiven, randomisierten START-Studie. Hier wurde bei HIV-positiven Patienten ein sofortiger Therapiebeginn mit einem verzögerten Beginn (Patienten mit >500 CD4<sup>+</sup>-T-Zellen/ $\mu$ l vs <350 CD4<sup>+</sup>-T-Zellen/ $\mu$ l) verglichen. Der primäre Endpunkt war das Auftreten schwerer AIDS-definierender oder schwerer nicht-AIDS-assoziierter Ereignisse oder Tod. Eine Interimsanalyse ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für den frühen Therapiebeginn gegenüber dem verzögerten Beginn, worauf die bis Ende 2016 geplante Studie vorzeitig entblindet wurde und allen Patienten ein sofortiger Therapiebeginn angeboten wurde (INSIGHT START Study Group) [36].

Zahlreiche Subgruppenanalysen zeigten weitere Vorteile einer früh beginnenden ART auf die Entstehung HIV-assoziierter maligner Erkrankungen [37] sowie schwerer bakterieller Infekte bei Patienten mit >500 CD4<sup>+</sup>-T-Zellen/ $\mu$ l. [38].

### ***Therapiewechsel bei antiretroviral vorbehandelten Patienten***

Im Laufe der lebenslangen Behandlung kann eine Umstellung des Therapieregimes erforderlich sein. Die Gründe für eine Umstellung werden in den Leitlinien wie folgend abgebildet:

1. Nicht zu tolerierende Nebenwirkungen oder Toxizitäten; Umstellungsgrund [17, 33, 35] bei 61% der Patienten [39], häufig in Verbindung mit virologischem Versagen [40].

2. Vereinfachung des Therapieschemas zur Verbesserung der Adhärenz und Lebensqualität und zur Minimalisierung der Toxizität [35].
3. Virologisches Versagen auf die Vorbehandlung (Resistenzbildung) [17, 33, 35].
4. Neu aufgetretene Komorbiditäten (z.B. virale Hepatitis, Nierenversagen, etc.) und hohes Alter [33, 35].
5. Vermeidung von Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln [35].
6. Besondere Lebenssituationen (z.B. Partnerschaft, Kinderwunsch, Schwangerschaft) [17, 35].

Die Umstellung kann sowohl bei virologisch supprimierten Patienten als auch Patienten mit virologischem Versagen indiziert sein [35].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit einer HIV-1-Infektion.

Die Patienten sind durch verschiedene Faktoren charakterisiert, die auch für die Therapiewahl entscheidend sind [17, 34, 35]:

- Virale Faktoren: Korezeptor-Tropismus, vorbestehende Resistenzen, Viruslast, viraler Setpoint etc.
- Anamnese und körperlicher Zustand des Patienten: Alter, Geschlecht, HLA-Status, besondere Lebenssituationen (z.B. Kinderwunsch, Schwangerschaft, Stillzeit, berufliche körperliche Anforderungen), Stadium der HIV-Infektion (Abbildung 3-1), CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl, Komorbiditäten und Komedikation.
- Psychoarchitektur des Patienten: Seelische Komorbidität (z.B. Depression, posttraumatische Belastungsstörung, Schizophrenie, Substanzabhängigkeit), Verständnis des Patienten für die HIV-Erkrankung, soziales Umfeld mit be- und entlastenden Faktoren, berufliche psychische Anforderungen.

So ist beispielsweise vor allem die Psychoarchitektur maßgeblich für die Therapie Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einer HIV-Infektion. Es sind psychosoziale Faktoren wie beginnende Sexualität und Ausbildung der Persönlichkeitsstruktur, die großen Einfluss auf Adhärenz und die Wahl des Therapieregimes nehmen [41, 42]. Mit einer HIV-1-Infektion in den Jahren des Heranwachsens haben Patienten mit Angst und Verleugnung der Infektion zu kämpfen. Aber auch ein schlechter Zugang zum Gesundheitssystem, Angst vor der Medikation und der fehlenden Wirksamkeit, ein niedriges Selbstwertgefühl, sowie eine unstrukturierte Lebensweise, Stimmungsschwankungen und Stigmatisierung stellen Herausforderungen an die

Behandlung dieser vulnerablen Population dar [34, 43]. Ding et al. (2009) stellten in ihrer Studie fest, dass aufgrund der fehlenden konsequenten Einnahme der ART nur bei 32,5% der untersuchten jugendlichen Patienten eine gute Viruslastreduktion- oder kontrolle erreicht werden konnte [44].

Die Situation, mit der sich Patienten mit einer HIV-1-Infektion konfrontiert sehen, erfordert ein besonderes Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient, das auf lange Zeit angelegt sein muss und Themen wie Sexualität, Ansteckungsrisiko des Partners, Schwangerschaft etc. einschließt.

Die körperliche und psychische Belastung durch die dauerhafte Medikamenteneinnahme sind gegenüber der Prognoseverbesserung grundsätzlich abzuwägen [17] und die Bereitschaft des Patienten für den Therapiebeginn sowie eine konsequente Einnahme der ART abzuschätzen [33, 35].

### **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.*

#### **Aktuell vorhandene medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten der HIV-Infektion**

In Deutschland sind fünf wesentliche Wirkstoffklassen als Einzelsubstanzen oder fixe Wirkstoffkombinationen, die an unterschiedlichen Punkten im Replikationszyklus des Virus ansetzen und diesen unterbrechen, zur Behandlung der HIV-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen zugelassen:

1. Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) hemmen durch den Einbau falscher Substrate in die neu gebildete DNA das HIV-Enzym Reverse Transkriptase.
2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) blockieren eine katalytisch aktive Bindungsstelle der Reversen Transkriptase und somit deren Aktivität.
3. PI (Protease-Inhibitor(en)) hemmen die virale Protease, was dazu führt, dass funktionsunfähige Viruspartikel entstehen. PI werden gemeinsam mit den pharmakokinetischen Verstärkern RTV oder COBI eingenommen, die die Ausscheidung der wirksamen Substanzen verzögern und damit deren Halbwertszeit verlängern.

4. Entry- oder Fusions-Inhibitoren (FI) verhindern, basierend auf unterschiedlichen Mechanismen (über eine CCR5-Korezeptor- oder Glykoprotein gp41-Blockade), den Eintritt des HIV-Partikels in die Wirtszelle.
5. Integrase-Inhibitoren (INI), die jüngste zugelassene Substanzklasse, blockieren das HIV-Enzym Integrase und verhindern auf diesem Wege den Einbau der viralen DNA in das Wirtsgenom (s. Modul 2).

Eine Übersicht der aktuell in Deutschland zugelassenen Einzelsubstanzen und fixen Kombinationspräparate sind in Modul 2 des vorliegenden Dossiers zur frühen Nutzenbewertung zu finden.

Um die Viruslast effektiv zu kontrollieren und dadurch die Bildung von Quasispezies sowie die Selektion von resistenten Mutanten zu verhindern, werden ausschließlich Kombinationstherapien empfohlen, da die Wahrscheinlichkeit, dass mehrere Wirkstoffklassen gleichzeitig gegen eine resistente Virusmutation unwirksam sind, sehr gering ist. Jede Wirkstoffklasse kann somit an unterschiedlichen Stellen die Replikation des Virus unterbinden.

Initial sollte entsprechend nationaler und internationaler Leitlinien eine Kombination aus zwei NRTI (sog. Sockeltherapie) mit einem pharmakokinetisch verstärkten PI (DRV oder Atazanavir [ATV, nicht von der europäischen Leitlinie empfohlen]), einem NNRTI (RPV) oder einem INI (DTG, RAL oder EVG/COBI) angestrebt werden [17, 33, 35, 45-53].

Der Erfolg eines Therapieregimes für einen antiretroviral nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten hängt von zwei wesentlichen Faktoren ab, die sorgfältig berücksichtigt werden müssen. Es handelt sich hierbei zum einen um die Vermeidung von Resistenzentwicklungen und zum anderen um eine Reduktion der Langzeittoxizitäten und Nebenwirkungen.

### ***Vermeidung der Resistenzentwicklung***

Resistenzen können entweder auf antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten interindividuell übertragen werden oder sie können im Laufe der ART durch mangelnde Therapietreue entstehen. So beeinflussen Resistenzen sowohl bei der Therapieeinstellung als auch bei Therapieumstellung die ART-Wahl im wesentlichen Umfang. Liegen bei Therapieeinstellung bereits Primärresistenzen vor, so kann durch ein geeignetes Regime grundsätzlich dem Therapieversagen und Bildung weiterer Resistenzen vorgebeugt werden.

Die Wirkstoffe und sogar ganze Wirkstoffklassen unterscheiden sich hinsichtlich der genetischen Resistenzbarriere. Darunter versteht man die Anzahl der Mutationen, die erforderlich sind, damit eine Quasispezies des Virus resistent gegen einen Wirkstoff oder eine Wirkstoffklasse wird. Manche Resistenzen erfordern mehrere gleichzeitige oder in bestimmten Reihenfolgen aufeinanderfolgende Mutationen. Wirkstoffe, die ihre Wirksamkeit bereits nach einer Mutation verlieren, haben eine niedrige genetische Resistenzbarriere. Wirkstoffe, die ihre

Wirksamkeit erst nach etlichen gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Mutationen verlieren, werden als Wirkstoffe mit einer hohen genetischen Barriere bezeichnet.

Eine hohe genetische Resistenzbarriere der Wirkstoffe innerhalb der ART ist die Voraussetzung für eine hohe „Forgiveness“ beim Nichteinnehmen der Medikation. Unter „Forgiveness“ versteht man, in wie fern ein Auslassen der Medikamenteneinnahme bezüglich der Resistenzentwicklung „verziehen“ und die Wirksamkeit des Regimes aufrechterhalten wird.

Eine hohe genetische Resistenzbarriere und ein einfaches Therapieregime sind gerade auch für bereits vorbehandelte Patienten mit vorliegendem Therapieversagen unabdingbar, um weitere Resistenzbildung und konsekutives Therapieversagen zu vermeiden.

#### *Wahl des Therapieregimes vor dem Hintergrund spezifischer Resistenzentwicklungen*

Die Prävalenz der übertragenen Resistenzen in Deutschland lag von 1996 bis 2007 auf einem stabil hohen Niveau. Am häufigsten traten Resistenzen gegen NRTI (7,5%) auf, gefolgt von NNRTI-Resistenzen (3,5%) [54]. PI-Resistenzen traten am seltensten auf (3,0%). Eine Subgruppenanalyse der START-Studie untersuchte ebenfalls das Vorliegen von Primärresistenzen zu Studienbeginn. Hier betragen die Raten für übertragene HIV-1-RAM 4,5% für NNRTI, 4,0% für NRTI, und 2,8% für PI [55]. Bemerkenswerterweise sank der Anteil der NRTI-Resistenzen im Verlauf der Zeit [54]. Zurückgeführt wird dieser Rückgang auf den Einsatz neuerer ART-Regime mit höherer genetischer Resistenzbarriere in der Initialtherapie sowie einer Zunahme der Resistenztestung vor Therapiebeginn [54]. Sollte es in besonderen Krankheitssituationen nötig sein, dass eine initiale ART begonnen wird bevor die Testung auf Primärresistenzen vorliegt, empfehlen die amerikanischen Leitlinien NNRTI-basierte Regime zu meiden, da Primärresistenzen gegen diese Medikamentenklasse besonders häufig vorliegen und – aufgrund der nur wenig eingeschränkten viralen Reproduktionsfähigkeit – leicht übertragen werden [34].

Die deutsch-österreichischen Leitlinien sehen vor, dass ein Resistenztest auch bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten vor Einleitung der Therapie erfolgen sollte, da in Deutschland ca. 10% Primärresistenzen vorliegen und diese auch weitere, nicht detektierte Resistenzen andeuten und die Wahl des geeigneten ART-Regime beeinflussen können [30, 56]. Bei Vorliegen von Primärresistenzen ist es von großer Bedeutung bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ein abgestimmtes Regime mit hoher antiviraler Wirksamkeit und Robustheit zu finden, das der Patient gut akzeptieren kann [17].

Es gibt praktisch keine Kreuzresistenz zwischen den verschiedenen Medikamentenklassen (NRTI, NNRTI, INI, PI, Entry-Inhibitoren). Virusstämme, die gegenüber einer Medikamentenklasse resistent sind, sprechen in der Regel gut auf Medikamente einer bisher nicht bei diesem Patienten eingesetzten Klasse an [57]. Im Gegensatz dazu ist eine signifikante Kreuzresistenz innerhalb einer Arzneimittelklasse üblich, da viele RAM die Wirksamkeit mehrerer Medikamente derselben Klasse reduzieren. Die höchste genetische Resistenzbarriere besitzt die Substanzklasse der PI [58] und unter diesen insbesondere DRV (s. Abbildung 3-2 [58]).

Aufgrund der außerordentlich hohen Bindungskinetik von DRV an mehrere Epitope des aktiven Zentrums der HIV-1-Protease, benötigt das HI-Virus mehrere RAM bevor eine klinisch relevante Reduktion der Wirksamkeit von DRV auftritt [59, 60]. Die Passgenauigkeit und hohe Affinität mit der DRV das katalytische Zentrum der Protease blockiert, führt einerseits zu einer hohen Resistenzbarriere dieser Substanz und andererseits zu einer guten Verträglichkeit im Vergleich zu anderen PI, deren Affinität zur Zielstruktur niedriger und deren Wirkung daher unspezifischer ist [61]. Aufgrund dieser Eigenschaften kommt es weniger häufig zu klinisch signifikanten RAM als unter Therapie eines anderen PI (s. Abbildung 3-2) [59, 61]. Lathouwers et al. untersuchten in sieben verschiedenen Studien die Entstehung von RAM bei Patienten, die DRV in einmal-täglicher Dosierung erhielten. Alle mit HIV-1-infizierten Patienten der Phase-2/3-Studien, die ein DRV-basiertes Regime einmal-täglich erhielten, wurden für 48–192 Wochen behandelt. Insgesamt entwickelten lediglich 4 von 1.686 (0,2%) der Patienten unter der Therapie mit DRV RAM [62].

DRV nimmt daher in dieser Wirkstoffgruppe eine Sonderstellung ein und wird von den Leitlinien als eine zu bevorzugende Substanz in der Initialtherapie antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten als auch vorbehandelter Patienten mit bestehenden RAM genannt [33]. So wird z.B. DRV in den amerikanischen Leitlinien als bevorzugter PI zur Initialtherapie, wie auch in Kombination mit zwei NRTI als Zweitlinientherapie bei der frühen M184V-Mutation (NRTI) ausgewiesen [34]. Darüber hinaus zeichnet sich DRV durch ein sehr gutes Wirkungs- und Sicherheitsprofil aus und ist auch in Langzeitstudien hinreichend untersucht worden [63]. Seit über zehn Jahren steht DRV als ART den Patienten mit einer HIV-Infektion zur Verfügung.

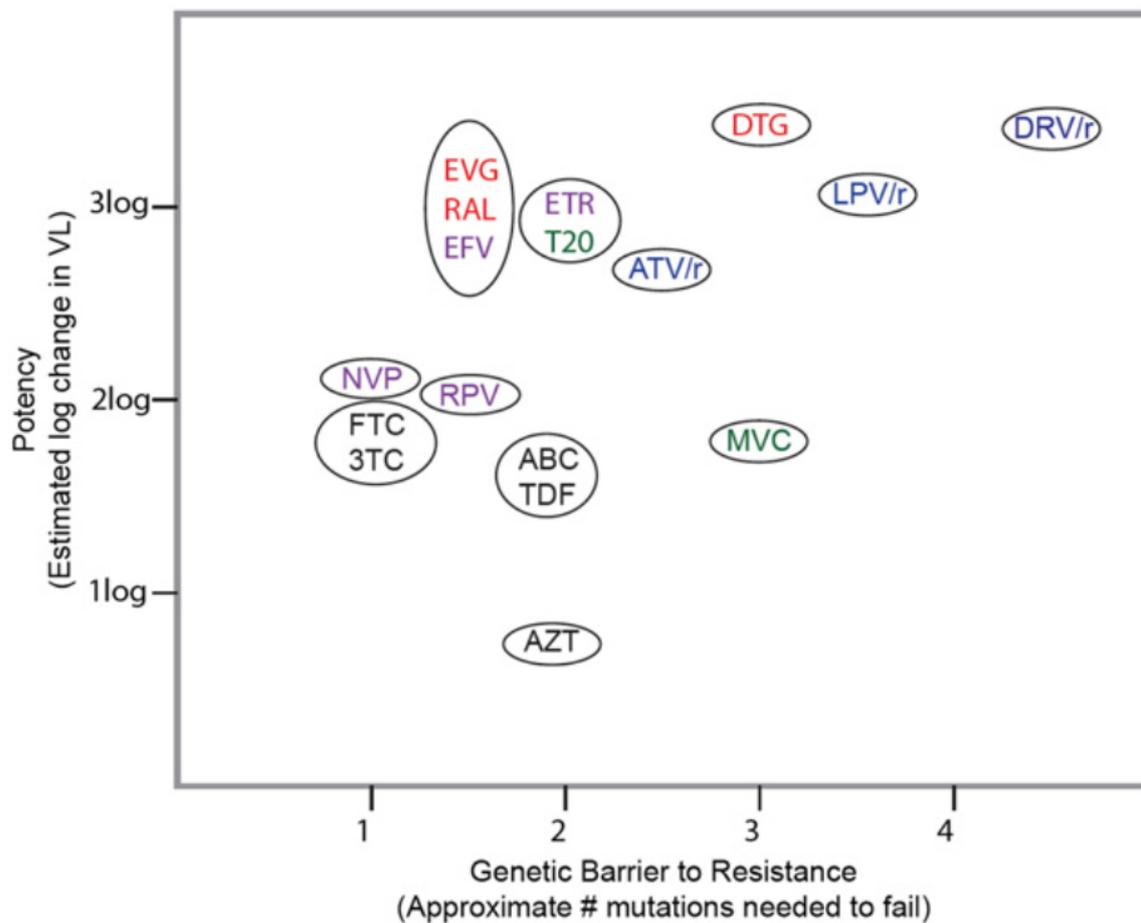


Abbildung 3-2: Potenz antiretroviraler Wirkstoffe in Abhängigkeit der genetischen Resistenzbarriere. Das Ausmaß, in dem ein antiretrovirales Medikament die Plasma HIV-1-RNA-Level reduziert beschreibt seine intrinsische antivirale Potenz. Die intrinsische antivirale Potenz kombiniert mit der genetischen Resistenzbarriere beeinflusst die Fähigkeit eines antiretroviralen Medikaments vor einem virologischen Versagen zu schützen.

Schwarz: NRTI, lila: NNRTI, blau: PI, rot: INI, grün: Entry-Inhibitoren. Medikamente in derselben Ellipse können als etwa gleichsam potent bei ähnlicher genetischer Resistenzbarriere betrachtet werden. 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ARV: antiretroviral; ATV/RTV: Atazanavir/Ritonavir; DRV/RTV: Darunavir/Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; ETR: Etravirin; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; LPV/RTV: Lopinavir/Ritonavir; MVC: Maraviroc; NVP: Nevirapin; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirin; T20: Enfuvirtid; TDF: Tenofoviridisoproxil; VL: Viruslast; Quelle: [58]

Im Fall einer Umstellung aufgrund eines Therapieversagens ist entsprechend den aktuellen deutsch-österreichischen und europäischen Leitlinien empfohlen, dass in einem Alternativregime mindestens zwei neue in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten sein sollten, bevorzugt Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war [17, 35]. Falls sich RAM bereits gebildet haben, empfiehlt die europäische Leitlinie eine Umstellung auf ein PI-haltiges Regime [35]. Auch bei bereits beginnendem Therapieversagen sollte eine Umstellung auf ein Regime mit höherer Resistenzbarriere erwogen werden.

### *Ein-Tabletten-Regimen als Anforderung von Leitlinien zur Förderung der Therapietreue und Vermeidung von Resistenzen*

Ein-Tabletten-Regime spielen in der Behandlungsrealität eine große Rolle bei der Wahl der HIV-Therapie. Zum einen fördern sie die Adhärenz, zum anderen senken sie die Pillenlast und damit die Komplexität der Therapie. Sie vermindern medikamentenassoziierte Faktoren einer schlechten Adhärenz, wie z.B. das Risiko für selektives Auslassen einzelner Medikamente, das Verwechseln der Medikation und komplizierte Verordnungsschemata [64].

Eine dauerhafte Unterdrückung der Viruslast <50 RNA-Kopien/ml kann Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern. Eine mangelnde Therapietreue hingegen kann zum Anstieg der Virusreplikation führen und die Bildung von RAM fördern. Die deutsch-österreichischen Leitlinien empfehlen daher: *„Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen.“* Nur bei einer medizinischen Notwendigkeit können auch Einzelsubstanzen verordnet werden [17]. Auch die WHO-Leitlinien heben klar hervor, dass eine fixe Wirkstoffkombination einer freien Kombination vorzuziehen ist [65].

Zusätzlich hat in den letzten Jahren der Patientenwunsch nach einer Therapievereinfachung an Bedeutung gewonnen. Mittlerweile wird der Umstellungsgrund „Therapievereinfachung“ zur Reduktion der Pillenlast und Erhöhung der Adhärenz bei virologisch supprimierten Patienten in den nationalen wie auch internationalen Leitlinien abgebildet [17, 35].

Gerade im Hinblick auf Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion, die sich in einem geistigen sowie psychischen Reifeprozess befinden und mit einer solchen schweren Diagnose konfrontiert werden, hilft ein Ein-Tabletten-Regime die gefühlte Krankheitslast zu senken und eine regelmäßige Einnahme der Medikation zu fördern. Aber auch ältere Patienten, die zunehmend neben der HIV-1-Infektion weitere altersbedingte Komorbiditäten aufweisen, profitieren von einer geringeren Pillenlast.

Mit steigender Zahl der verfügbaren hochwirksamen antiretroviralen Substanzen und fixen Wirkstoffkombinationen werden zunehmend mehr Patienten aufgrund von „Therapievereinfachung“ umgestellt. Die italienische ICONA-Kohorte zeigt für 4.052 Patienten im Zeitraum 2008 bis 2014 Umstellungsraten in Höhe von 26% im ersten Jahr, 39,7% nach zwei Jahren und 48,5% nach drei Jahren. Als Hauptgrund für das Absetzen von mindestens einem Medikament wurde Therapievereinfachung angegeben (29%), gefolgt von Intoleranz (21%) und Toxizität (19%) [66].

Ein weiterer wesentlicher Faktor für den Erfolg einer ART ist die Reduktion von Toxizitäten und Nebenwirkungen.

### ***Reduktion von Toxizitäten und Nebenwirkungen***

Die einzelnen Wirkstoffklassen weisen jeweils unterschiedliche für sie wesentliche Nebenwirkungsmerkmale auf. Die wesentlichen Nebenwirkungen pro Wirkstoff sind für die in den Leitlinien zur Initialtherapie empfohlenen Wirkstoffe in der Tabelle 3-4 abgebildet.

Tabelle 3-4: Wesentliche Nebenwirkungen der empfohlenen Wirkstoffe bei Initialeinstellung der Patienten auf eine ART

Wirkstoff	Wesentliche Nebenwirkungen	
	Häufige Nebenwirkungen <sup>1</sup>	Schwerwiegende Nebenwirkungen
<b>NRTI</b>		
3TC	-	-
ABC	-	KHK, Hypersensitivitätsreaktionen <sup>2</sup>
FTC	-	-
TAF	_ <sup>4</sup>	_ <sup>4</sup>
TDF		Frakturrisiko erhöht, Debré-de-Toni-Fanconi-Syndrom
<b>NNRTI</b>		
RPV	-	-
<b>PI</b>		
ATV <sup>3</sup>	Hyperbilirubinämie, Übelkeit, Diarrhö	-
DRV <sup>3</sup>	Übelkeit, Diarrhö	-
<b>INI</b>		
DTG	-	Hypersensitivitätsreaktionen (sehr selten)
EVG/COBI	Übelkeit, reduzierte eGFR	-
RAL	-	Rhabdomyolyse

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ATV: Atazanavir; COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (engl. estimated glomerular filtration rate); EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; INI: Integrase-Inhibitoren; KHK: Koronare Herzkrankheit; NRTI: Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; NNRTI: Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; PI: Protease-Inhibitoren; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil

<sup>1</sup>Auftreten bei mindestens 10% der Patienten.  
<sup>2</sup>Auftreten mit dem HLA-B\*5701 Antigen assoziiert.  
<sup>3</sup>Kann mit Cobicistat oder Ritonavir pharmakokinetisch verstärkt werden.  
<sup>4</sup>Für TAF liegen noch keine Langzeitdaten vor.

Quelle: [35]

*Reduktion von Toxizitäten im Nieren- und Knochenstoffwechsel*

Die Clearance der Niere nimmt im Laufe des Lebens kontinuierlich ab. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder Adipositas sowie der zunehmende Einsatz weiterer nephrotoxischer Medikamente beeinträchtigen die Clearance beim älteren Patienten mit HIV-Infektion zusätzlich. Dies kann in einer chronischen Nierenerkrankung resultieren (engl. chronic kidney disease, CKD). Die CKD hat oft eine Dialysepflicht zur Folge, die mit verminderter Lebensqualität, erhöhter Mortalität und hohen Kosten einhergeht. Heute zählen die CKD mit 15% bis 24% und das akute Nierenversagen zu den häufigsten Komplikationen der HIV-Infektionen [67-71].

Je nach Substanzkombination kann die ART selbst über unabhängige Pathomechanismen nephrotoxisch sein. So gibt es einige Substanzen, deren nephrotoxisches Potenzial besonders ausgeprägt ist. Hierzu zählen vor allem die pharmakokinetisch verstärkten PI ATV/RTV und LPV/RTV [72] sowie der NRTI TDF [67]. Die Weiterentwicklung von TDF zu TAF führt zu einer geringeren Exposition gegenüber dem tubulotoxischen Tenofovir. TAF wirkt daher weniger toxisch auf die renale Filtrationsleistung und den Knochenstoffwechsel [73].

Der gesunde Knochenstoffwechsel ist eine ausgewogene Balance aus auf- und abbauenden Prozessen, die komplex gesteuert werden. Die Knochendichte nimmt ab dem 40. Lebensjahr um ca. 0,5% pro Jahr ab (physiologische Demineralisierung).

Auf den Knochenmetabolismus wirken sich multiple Noxen und systemische Komorbiditäten des Patienten aus, auf die ihrerseits die HIV-Infektion einen entscheidenden Einfluss hat, z.B. durch Schädigung der Niere oder einer hohen Komorbiditätsrate an viralen Hepatiden mit eingeschränkter Leberfunktion. Osteoporose ist daher bei HIV-Patienten häufiger als in der Normalbevölkerung [74-76].

Zusätzlich und unabhängig hiervon ist das toxische Potenzial der ART auf die Knochendichte. Tenofovir vermindert durch Schädigung des proximalen Tubulus die Phosphatrückresorption und erhöht auf diese Weise vermutlich auch die Bildung von Parathormon [19]. Deshalb ist die Gabe der neueren Sockeltherapie TAF anstatt von TDF insbesondere im Hinblick auf eine Langzeittherapie [77] für HIV-Patienten mit bereits geringer Knochenmarksdichte und Patienten mit erhöhtem Osteoporoserisiko medizinisch von Vorteil [33, 78]. Die britischen Leitlinien empfehlen, bei Erwachsenen > 40 Jahren mit osteoporotischem Ermüdungsbruch oder einem FRAX-Score > 20% TDF nicht mehr einzusetzen und bei älteren Patienten mit Osteoporose und/oder einem erhöhten Risiko von Knochenbrüchen TDF auf TAF umzustellen [33]. Auch die europäische Leitlinie spricht sich für die Verwendung von TAF gegenüber von TDF bei Patienten mit Osteoporose aus. Zudem müssen die Nierenparameter regelmäßig geprüft werden [35].

Jugendliche Patienten mit einer HIV-1-Infektion, die sich auch körperlich im Entwicklungsstadium befinden, benötigen Therapieoptionen, die sich weniger toxisch auf ihren Körper auswirken. Hier sollte speziell darauf geachtet werden, dass eine ART gewählt wird, die im weiteren Verlauf des Lebens keine Spätfolgen, wie z.B. CKD oder Knochenfrakturen, verursachen.

Die Kohortendaten der EuroSIDA-Studiengruppe zeigen die Auswirkungen einer TDF-Exposition auf das Risiko für Knochenfrakturen in Patienten mit einer HIV-Infektion. Hierbei handelte es sich um eine prospektive Analyse von 11.820 Patienten mit einer HIV-Infektion, bei welchen Knochenfrakturen und femorale Osteonekrose erfasst worden sind. Ein Zusammenhang mit den oben beschriebenen Knochenfrakturen kann mit den Effekten von TDF auf die Nierenfunktion und die Knochendichte hergestellt werden [79].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass TAF weniger toxisch auf den Nieren- und Knochenstoffwechsel ist als TDF [80] und die Kombination TAF/FTC anstelle von TDF/FTC von den deutsch-österreichischen Leitlinien empfohlen wird [17].

Bei Gesamtbetrachtung der Patientenpopulation und der ART ergibt sich, dass ein optimales medikamentöses HIV-Regime, sei es bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten oder bei Patienten mit Umstellungsempfehlung, immer eine personalisierte, maßgeschneiderte Therapie ist. Da alle empfohlenen Wirkstoffe der ART Vor- und Nachteile mit sich bringen und die Therapiewahl auf den einzelnen Patienten und seine individuelle Situation abgestimmt werden muss, haben diese einen Stellenwert in der Behandlung eines Patienten mit einer HIV-1-Infektion.

### **Therapeutischer Bedarf**

Bei den aktuellen Therapieoptionen kann das virologische Versagen eines HIV-Regimes am besten abgewandt werden, indem die Therapie früh mit einem ART-Regime begonnen wird, das aufgrund des Nebenwirkungsprofils sowie der Einfachheit der Einnahme eine optimale Adhärenz gewährleistet und auf lange Sicht auch mögliche besondere Lebenssituationen abdeckt. DRV spielt als 3. Kombinationspartner eine wichtige Rolle in der Versorgung der HIV-Infektion. Es wird in nationalen und internationalen Leitlinien zur initialen Einstellung und auch für einen Therapiewechsel, im Besonderen nach einer Resistenzentwicklung gegenüber anderen 3. Kombinationspartnern, empfohlen. Bislang fehlt ein Ein-Tabletten-Regime für die Patienten, für die ein PI-haltiges Regime am besten geeignet ist.

### ***„Late Presenter“ mit besonderem therapeutischem Bedarf für eine Therapie mit einer hohen Resistenzbarriere***

Eine Patientengruppe, bei der das Ziel der frühen Therapie nicht erreicht werden kann, ist die Gruppe der Patienten mit HIV-Infektion, bei denen die Diagnosestellung erst bei weit fortgeschrittener Erkrankung bzw. gestörtem Immunstatus erfolgt (Late Presenter).

Die CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl (Normwerte für Erwachsene: 435–1.600 CD4<sup>+</sup>-T-Zellen/ $\mu$ l (Herold, Innere Medizin, 2016) gibt Auskunft über den Immunstatus des Patienten [81]. Je weiter die chronische Phase der HIV-Infektion fortgeschritten ist, desto geringer ist die CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl [8]. Antinori et al. (2011) definieren antiretroviral nicht vorbehandelte Patienten, die sich mit <350 CD4<sup>+</sup>-T-Zellen/ $\mu$ l oder dem Vorliegen einer AIDS-definierenden Erkrankung unabhängig von der CD4-Zellzahl als Late Presenter vorstellen und Patienten mit <200 CD4<sup>+</sup>-T-Zellen/ $\mu$ l oder dem Vorliegen einer AIDS-definierenden Erkrankung unabhängig von der CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl als „fortgeschrittene Late Presenter“ [8]. Aufgrund der bereits gestörten Immunfunktion stellen sich Late Presenter häufig mit vermehrten Komorbiditäten vor. Hierzu zählen neben AIDS-definierenden Erkrankungen, z.B. Tuberkulose, auch nicht AIDS-

definierende Erkrankungen, wie z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen oder Nephropathien. Daten aus den Jahren 2003–2009 aus Frankreich zeigen, dass die Todesursachen unter den Late Presentern an erster Stelle AIDS-definierende Erkrankungen (43,8%) sind, gefolgt von AIDS-definierenden malignen Erkrankungen (9,8%), Infektionen (5,5%), kardiovaskulären Erkrankungen (5,1%) sowie Lebererkrankungen (3,1%) [82, 83]. Vor Etablierung der ART im Jahr 1995 stieg das Risiko an AIDS zu erkranken mit abnehmender CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl, zunehmender Viruslast und dem Alter des Patienten kontinuierlich an (siehe CASCADE-Kollaboration mit einer Analyse von 20 Kohorten in [83]).

Der Anteil der Late Presenter an antiretroviral nicht vorbehandelten Personen wurde in der europäischen COHERE-Studie untersucht und betrug im Jahr 2013 ca. 48,7% [84]. In Deutschland ist der Anteil der Late Presenter an antiretroviral nicht vorbehandelten Personen höher und liegt bei ~58,1% bis 63,5% [85, 86]. Die Therapie der Late Presenter wird dadurch erschwert, dass diese Patienten häufig eine schlechtere Prognose mit hoher Mortalität aufweisen [87, 88]. So wurde beispielsweise in der multizentrischen Kohortenstudie CoRIS (Spanisches Akronym der AIDS-Studiennetzwerkes) gezeigt, dass bei Patienten unter 350 CD4<sup>+</sup>-T-Zellen die Mortalität im ersten Jahr 10-fach erhöht war [89]. Bei Einweisung auf die Intensivstation zeigen sie eine erhöhte Mortalitätsrate sowie eine Persönlichkeitsstruktur mit wenig Selbstwertgefühl und indifferentem, ignorierendem Verhalten gegenüber sich selbst [90]. Neben diesen Faktoren auf Seiten der Patienten wird in Deutschland auch von ärztlicher Seite die Diagnose HIV trotz Vorliegen von Indikatoren in >20% der Fälle verkannt [91]. Weiterhin können opportunistische Infektionen die Wahl des ART-Regimes bei Late Presentern erschweren [92]. Darüber hinaus benötigen Patienten mit geringen CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahlen eine engmaschige Überwachung, um ein mögliches und potenziell lebensbedrohliches Immundefizienzsyndrom früh zu erkennen und zu behandeln [93].

Ein später Therapiebeginn und die damit verbundenen Folgen zeigen sich bei Late Presentern. Eine Herausforderung in der Behandlung von Late Presentern liegt im Risiko diagnostisch nicht nachweisbarer RAM, die erst unter Therapie, d.h. bei Senkung der Viruslast, nachweisbar werden und zu Wirkstoff-resistenten Varianten mutieren können [94]. Die Late Presenter profitieren daher von einer initialen ART mit hoher Resistenzbarriere.

Die deutschlandweite, prospektive, Beobachtungsstudie PROPHET untersuchte pharmakoökonomische Aspekte und klinische Outcomes der Initialtherapien der HIV-Infektion, die von den Leitlinien in Deutschland und Österreich empfohlen sind. Eine Auswertung aus der PROPHET-Studie stellt die Gründe für eine bestimmte Therapieentscheidung bei 3. Kombinationspartnern pro Patient zu Studienbeginn dar. So erhalten Patienten mit einer initial hohen Viruslast und niedriger CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl, zu denen auch die Late Presenter sowie Patienten mit schlechter Adhärenz gehören, aufgrund der hohen „Forgiveness“ und Resistenzbarriere eher ein PI-haltiges ART-Regime (s. Abbildung 3-3) [95].

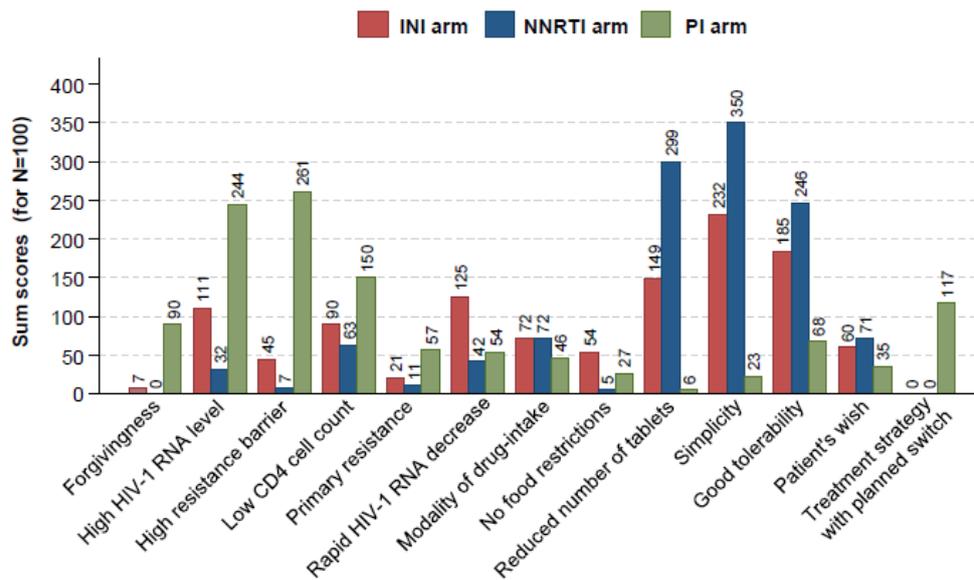


Abbildung 3-3: Gründe für die Auswahl der Initialtherapie von Patienten mit HIV-1-Infektion  
Quelle: [95]

### ***Fehlendes Ein-Tabletten-Regime in der Wirkstoffklasse der Protease-Inhibitoren***

Die Wirkstoffklasse der PI ist fester Bestandteil nationaler und internationaler Leitlinien und DRV wird sowohl für eine Neueinstellung sowie zur Umstellung, vor allem nach einer Resistenzentwicklung gegen andere 3. Kombinationspartner, empfohlen [17, 33, 35]. Aktuell ist allerdings kein Ein-Tabletten-Regime verfügbar, das einen PI enthält. Die Einfachheit des Therapieregimes, u.a. ausgedrückt durch die reduzierte Anzahl der Tabletten, stellt jedoch einen großen Einflussfaktor zur Verordnung eines INI- oder NNRTI-basierten Ein-Tabletten-Regime dar. In der PROPHET-Studie haben 16,3% der Patienten mit einem PI-Regime aufgrund eines Wunsches nach Therapievereinfachung ihre initiale Therapie gewechselt, dagegen waren es im INI-Arm 1,8% und im NNRTI-Arm 0,8% der Patienten [96]. In der österreichischen Kohorte der Studie wechselten sogar 48% der Patienten von DRV auf ein alternatives vereinfachtes Regime [97].

In der Behandlungsrealität muss der verschreibende Arzt oftmals zwischen dem medizinisch sinnvollsten Regime und der Zumutbarkeit der Pillenlast und der Einfachheit des Regimes für den individuellen Patienten abwägen, um eine gute Adhärenz zu gewährleisten. Die Patientengruppe, die aufgrund des Patientenwunsches nach einem Ein-Tabletten-Regime eine INI- oder NNRTI-basierte ART erhält, obwohl von medizinischer Seite ein PI-basiertes Regime zur dauerhaft erfolgreichen Therapie besser geeignet wäre, hebt den therapeutischen Bedarf eines PI-haltigen Ein-Tabletten-Regimes deutlich hervor. Patienten, die für ein PI-Regime besser geeignet sind bzw. eines PI-haltigen Regimes bedürfen, könnten durch ein Ein-Tabletten-Regime länger auf ihrer initialen Behandlung bleiben. Zudem könnten dadurch Therapieumstellungen, die durch einen Patientenwunsch nach Therapievereinfachung zustande kommen, vermieden werden.

Pharmakokinetisch verstärkte PI, insbesondere DRV, bieten daher dem Patienten mit einer HIV-Infektion eine optimale Therapiemöglichkeit zur Vermeidung einer Resistenzentwicklung. DRV ist zur initialen Therapie sowie zur Behandlung bereits antiretroviral vorbehandelter Patienten geeignet und wird von den Leitlinien empfohlen.

DRV/COBI/FTC/TAF deckt den Bedarf nach einer ART, die eine hohe genetische Resistenzbarriere und zugleich ein Ein-Tabletten-Regime, zur Vereinfachung des Therapieregimes kombiniert. Hiervon profitieren insbesondere Jugendliche, Late Presenter und Patienten mit bereits bestehenden Primärresistenzen, Patienten mit Therapieversagen sowie denen mit fehlender Therapietreue und einem Risiko für ein Therapieversagen.

### 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.*

Eine HIV-Infektion zählt gemäß § 7 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) zu den meldepflichtigen Krankheiten. Der Nachweis einer HIV-Infektion muss nichtnamentlich direkt an das Robert Koch-Institut (RKI) berichtet werden. Die HIV-Meldedaten werden jährlich im Rahmen des Epidemiologischen Bulletins vom RKI zusammengefasst und veröffentlicht [98]. Aufgrund der möglicherweise langen Zeitdauer von Infektion bis zur HIV-Diagnose können die Anzahl der HIV-Neuinfektionen (Inzidenz) und die Gesamtzahl der Menschen, die mit HIV leben (Prävalenz) nicht direkt gemessen werden, sondern werden mit Hilfe von Modellrechnungen vom RKI geschätzt. HIV-Neuinfektionen, neu diagnostizierte Fälle und die Inzidenz der HIV-Infektion werden daher, trotz der gegebenen Unsicherheiten, des Weiteren für die bessere Verständlichkeit im Folgenden synonym verwendet.

Die Daten des RKI gelten als aktuelle und valide Datenbasis für Deutschland, trotz der beschriebenen Unsicherheiten und wurden bereits in früheren Nutzenbewertungen von Arzneimitteln in der Indikation HIV zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der Personen mit HIV-Infektion für Deutschland von Herstellern herangezogen und bereits in früheren Nutzenbewertungen akzeptiert [99-101]. Alle nachfolgenden, eigenen Berechnungen zur Schätzung der Prävalenz, Inzidenz und Entwicklung dieser epidemiologischen Kennzahlen der nächsten Jahre, sowie die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden als PDF-Dokumente und Excel-Tabellen in den Referenzen aufgeführt [102, 103].

HIV-2-Infektionen sind weniger verbreitet als HIV-1-Infektionen, so wurden beispielsweise nur 13 neue Fälle mit einer HIV-2-Infektion für das Jahr 2015 beschrieben, im Gegensatz zu 3.200 neuen Fällen mit einer HIV-1-Infektion. In der Modellierung der Prävalenzen und Inzidenzen vom RKI wird HIV-2 nicht näher ausgewiesen. Daher wird im vorliegenden Dossier die Epidemiologie der HIV-2-Infektion nicht berücksichtigt.

### **Prävalenz und Inzidenz der Personen, die mit einer HIV-Infektion in Deutschland leben**

Die Anzahl der Personen, die zu einem bestimmten Zeitpunkt mit einer HIV-Infektion leben und die neu diagnostizierten Fälle sind für die Jahre 2012 bis 2015 in Tabelle 3-5 dargestellt. Diese Zahlen werden jährlich aufgrund neuer Meldungen und Modellierungen vom RKI für das vorhergehende Jahr neu berechnet [98, 104-111]. Aus der Tabelle 3-5 geht hervor, dass die Anzahl der Personen, die mit einer HIV-Infektion leben, von 78.000 Personen im Jahr 2012 bis 84.700 Personen im Jahr 2015 gestiegen ist. Die Anzahl der neu diagnostizierten Fälle mit HIV-Infektion sank von 3.400 im Jahr 2012 bis 3.200 im Jahr 2013 und liegt seit 2013 bei konstant 3.200 Neudiagnosen pro Jahr. Die Anzahl der Todesfälle sank ebenfalls von 550 im Jahr 2012 auf 460 im Jahr 2015. Da noch keine aktuellen Daten zur Prävalenz und Inzidenz für das Jahr 2016 vorliegen und unter der Annahme, dass die Zahlen auch in der Zukunft nicht starken Veränderungen unterliegen werden, wurde die Schätzung der Prävalenz für das Jahr 2016 basierend auf Daten des Jahres 2015 wie folgt vorgenommen: Unter der Annahme, dass es für das Jahr 2016 ca. 3.200 neu diagnostizierte Fälle und 460 Todesfälle gegeben haben wird, resultieren daraus 2.740 Fälle, die aufgerechnet auf die 84.700 Personen, die in 2015 mit HIV leben  $84.700 + 2.740$  Personen mit HIV-Infektion im Jahr 2016 ergeben. Diese Angaben sind mit hohen Unsicherheiten behaftet, stellen dennoch die beste derzeit verfügbare Evidenz dar.

Tabelle 3-5: Jährliche Prävalenz und Inzidenz von Personen mit HIV in Deutschland von 2012-2017

<b>Jahr</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>	<b>2017</b>
Personen, die mit HIV leben (Prävalenz)	78.000	80.000	83.400	84.700	87.440	90.180
Todesfälle	550	550	480	460	460	460
Neu diagnostizierte Fälle (Inzidenz)	3.400	3.200	3.200	3.200	3.200	3.200
<p>Alle Angaben zu Personen mit HIV stammen aus den Epidemiologischen Bulletins des RKI der entsprechenden Jahre 2012-2015, Schätzwerte für 2016 und 2017 stammen aus eigener Berechnung: konstante Fortschreibung der aktuell verfügbaren Angaben aus 2015: 3.200 neu diagnostizierte Fälle – 460 Todesfälle = 2.740, die Prävalenz steigt somit jährlich um den Wert 2.740). Die Inzidenz schließt nicht die Personen ein, die sich im Jahre 2015 außerhalb von Deutschland mit HIV infiziert haben und später in Deutschland diagnostiziert wurden, sowie unklare Meldungen. Der übersichtlicheren Darstellung halber wurden die Spannen der jährlichen Prävalenzen nicht abgebildet</p> <p>HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RKI: Robert Koch-Institut</p>						

Quelle: [98, 102-104, 106, 108, 110]

### ***Prävalenz und Inzidenz der Jugendlichen, die mit einer HIV-Infektion in Deutschland leben***

Die Angaben des RKI zur Prävalenz von Jugendlichen mit HIV-1-Infektion wurden in den Epidemiologischen Bulletins des RKI nur bis 2013 separat mit ca. 200 Fällen ausgewiesen und in den darauffolgenden Jahren nicht mehr berücksichtigt [98, 104, 106, 108, 110, 111]. Um eine genauere Angabe zur Prävalenz von Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren zu erreichen, wurde die Datenbank SurvStat<sup>®</sup>RKI 2.0 herangezogen [112]. Neben der Erkrankung können hier Variablen wie das Jahr der Diagnose (ab 2001), die Erkrankung (bspw. HIV-1), das Geschlecht und das Alter abgefragt werden (s. Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Abfrageparameter für die Datenbank SurvStat®RKI 2.0

Abfragezeitpunkt	18.08.2017
Sprache	Deutsch
Meldeweg	Nichtnamentlich direkt an das RKI
Filtereinstellungen	<b>Krankheit</b> HIV-Infektion <b>Erreger / Krankheitsform</b> HIV / HIV-1 <b>Diagnosejahr</b> 2001-2016
Zeilenmerkmal	Altersgruppierung: 1-Jahresintervalle
Spaltenmerkmal	Diagnosejahr
Anzeigeoption	Leere Zeilen und Spalten anzeigen: Nein Summenzeile und -spalte anzeigen: Nein Inzidenz anstatt Anzahl anzeigen: Nein
Datenstand	Jüngst publizierter
HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RKI: Robert Koch-Institut	

Quelle: [112]

Da eine direkte Abfrage der Prävalenz mit der SurvStat®RKI-2.0-Datenbank nicht möglich ist, wurde die Prävalenz basierend auf der Summe der inzidenten Fälle für Jugendliche mit HIV-1-Infektion und einem Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren berechnet. Aus der Datenbank können für die Erkrankung HIV und die Erregergruppe HIV/HIV-1 Altersgruppierungen in einem 1-Jahresintervall abgefragt werden. Für die Bestimmung der Prävalenz werden ab dem Diagnosejahr 2001 die registrierten Fälle, die zum Abfragezeitraum 18.08.2017 in die Alterskategorie von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren fallen für die Jahre 2001-2016 eingerechnet. Die prävalenten Fälle sind in Tabelle 3-7 als grau markierte Felder hinterlegt. Daraus resultiert für das Jahr 2016 eine Prävalenz von 155 Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren.

Die inzidenten Fälle sind in Tabelle 3-7 [102, 103] für jedes Jahr von 2001 bis 2016 dargestellt und beruhen ebenfalls auf der Datenbankabfrage SurvStat®RKI 2.0 [112]. Für die Berechnung der inzidenten Fälle der Jugendlichen mit einer HIV-Infektion für das Jahr 2017 wird aufgrund der Schwankungen der kleinen Stichprobengröße eine Extrapolation der letzten fünf Jahre 2012–2016 durchgeführt, um die nächsten fünf Jahre abzubilden. (HIV-Neudiagnosen in den Altersgruppen: A12–A17 für die Jahre 2012–2016:  $90:5=18$  Patienten), so dass von 18 Patienten mit HIV-Neudiagnose im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren für das Jahr 2017 ausgegangen werden kann.

Für das Jahr 2017 ergeben sich aus der Prävalenz der Jugendlichen  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren von 2016, (155 prävalente Fälle) abzüglich der Jugendlichen im Alter von 17 Jahren, die in 2017

18 Jahre alt sind (9 Fälle), und den inzidenten Fällen in 2017 (18) 164 Patienten in einem Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren für das Jahr 2017.

Insgesamt kann aus den vorliegenden Daten keine Trendänderung für die nächsten fünf Jahre bezüglich der Prävalenz und Inzidenz der antiretroviral nicht vorbehandelten und vorbehandelten Jugendlichen mit HIV-1-Infektion abgeleitet werden.

Die hier vorliegenden Daten sind aufgrund der kleinen Stichprobe und den hohen Schwankungen mit hohen Unsicherheiten behaftet, stellen dennoch die derzeit bestmögliche Abschätzung dar.

Tabelle 3-7: Abfrageergebnisse – HIV-1-Neudiagnosen seit 2001 und Berechnung der Prävalenz für Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren für das Jahr 2016

Altersgruppen (1-Jahresintervalle)	Diagnosejahr																
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
A00..00	6	10	9	7	10	10	7	5	2	7	3	6	3	6	4	2	
A01..01	2	2	1	2	4	2	2	6		1		1	3		2		
A02..02	2	1	1	3	5	2	4	1	1	2	1	3	1	2	5		
A03..03	1	2	3	2	4		2					1	5	2	4		
A04..04		2		1	1	3	2			2	1	2		1			
A05..05	1	3					2	2	1	2	1	1		4	1	2	
A06..06	1		2	1			3		1		1	2	1	2	2	2	
A07..07		1		2	2		1		1	2	1	1	1	1		1	
A08..08		1	1			3	1	3	1		1		1	1	2	1	
A09..09		1				1	2			1	1	1		1	1	6	
A10..10			1				1					1		1		1	
A11..11				2		2			1	1			2	1		3	
A12..12				1	1			2			2	1		1	1	2	
A13..13	1	1						1		1	1		1	1	1		
A14..14	2	1	5	1					1	2	2	1	2	4	2	2	
A15..15		2	1	5	1		1				2	1		1	4	2	
A16..16	6	3	4	8	7	5	2	1	3	3	3	3	3	3	3	10	
A17..17	10	7	9	10	13	6	3	6	1	8	10	6	12	8	7	9	
<sup>1</sup>	10	15	14	15	14	5	11	5	4	4	5	3	5	9	11	25	
<sup>2</sup>	19	14	19	25	22	11	6	10	5	14	20	12	18	18	18	25	18
<sup>3</sup>																155	
<sup>4</sup>																	164

<sup>1</sup> Inzidente Fälle, die in 2016 die prävalenten Fälle der Jugendlichen  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren ergeben (entspricht den grau markierten Fällen pro Jahr)

<sup>2</sup> Jährliche inzidente Fälle der Jugendlichen mit HIV-Infektion der Jugendlichen  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren von 2001 – 2017

<sup>3</sup> Prävalenz der Jugendlichen mit HIV-Infektion der Jugendlichen  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren in 2016 (entspricht der Gesamtheit der Fälle, die grau markiert sind)

<sup>4</sup> Prävalenz der Jugendlichen mit HIV-Infektion der Jugendlichen  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren in 2017 (Summe aus prävalenten Fällen in 2016 (155) + inzidente Fälle für 2017 (18) – Anzahl der Jugendlichen in 2016, die in 2017 18 Jahre alt (9)) = 164

Quelle: [102, 103, 112]

Neben der Betrachtung der Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der Personen mit einer HIV-Infektion in den letzten Jahren ist es für die Herleitung der Gesetzliche-Krankenkasse-Versicherung(GKV)-Zielpopulation (der antiretroviral vorbehandelten vs nicht vorbehandelten Personen mit HIV-Infektion) wichtig, wie viele Patienten bereits eine HIV-Diagnose haben, bzw. wie viele Patienten bereits mit einer antiretroviralen Therapie behandelt werden und welche noch keine antiretrovirale Therapie (ART) erhalten haben. Diese Informationen für die Jahre 2012–2016 finden sich in Tabelle 3-8 und als Projektion für die nächsten fünf Jahre 2017–2021 in Tabelle 3-9.

Tabelle 3-8: Entwicklung der Prävalenz der Personen mit HIV-Infektion von 2012–2016

<b>Jahr</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>
Personen, die mit HIV leben	78.000	80.000	83.400	84.700	87.440
- mit HIV-Diagnose und	64.000	66.000	70.200	72.100	74.840
- antiretroviraler Therapie	50.000	54.000	57.600	60.700	73.450
- die noch keine ART erhalten haben	14.000	12.000	12.600	11.400	10.940
Anteil der Patienten mit HIV-Diagnose, die eine ART erhalten, an der Gesamtzahl der Personen, die mit HIV leben <sup>1</sup>	78,1%	81,8%	82,1%	84,2%	85,4%
Die Angaben für die Jahre 2012 bis 2015 stammen aus den Epidemiologischen Bulletins des RKI und wurden für die folgenden Jahre weitergeführt, unter der Annahme, dass die Angaben in 2015 für die neu diagnostizierten HIV-Infektionen mit 3.200 Fällen und 460 Todesfällen und die Anzahl der Patienten, die keine Kenntnis von ihrer HIV-Diagnose haben (ca. 12.600) über die nächsten Jahre konstant bleibt					
<sup>1</sup> Der Anteil der Patienten mit HIV-Diagnose, die eine ART erhalten, an der Gesamtzahl der Personen, die mit HIV leben, wurde anhand der RKI-Daten selber berechnet und ausgehend von einer konstanten Entwicklung der Prävalenz der HIV-Infektion Annahmen für das Jahr 2016 weiter fortgeführt.					
ART: Antiretrovirale Therapie; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; RKI: Robert Koch-Institut					

Quelle: [98, 102-104, 106, 108]

*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.*

### **Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz der HIV-Infektion innerhalb der nächsten fünf Jahre**

Die geschätzten Werte für die Inzidenz und die Prävalenz der nächsten fünf Jahre finden sich in Tabelle 3-9. Die aktuellen Schätzungen des RKI für die Jahre 2016 und 2017 liegen noch

nicht vor, so dass basierend auf den aktuell verfügbaren Daten zur Inzidenz und Prävalenz aus dem Jahr 2015 die Prognose für die nächsten Jahre abgeleitet wurde. Dazu wurden die Werte sowohl für die Inzidenz als auch für die Todesfälle weiter fortgeschrieben, so dass die Prävalenz um 2.740 Patienten pro Jahr zunimmt. Weiterhin ist davon auszugehen, dass sich innerhalb der nächsten fünf Jahre keine neuen Vorsorgeuntersuchungen o.ä. im deutschen Gesundheitssystem etablieren werden, welche die Anzahl von Personen mit einer neu diagnostizierten HIV-Infektion erhöhen würde. Auch ist davon auszugehen, dass die Todesfälle in der nächsten Zeit ebenfalls konstant bleiben werden, so dass diese Herangehensweise für die Prognose der nächsten fünf Jahre probat erscheint.

Tabelle 3-9: Entwicklung der Prävalenz der Personen mit HIV-Infektion innerhalb der nächsten fünf Jahre

<b>Jahr</b>	<b>2017</b>	<b>2018</b>	<b>2019</b>	<b>2020</b>	<b>2021</b>
Personen, die mit HIV leben	90.180	92.920	95.660	98.400	101.140
- mit HIV-Diagnose und	77.580	80.320	83.060	85.800	88.540
- ART	67.100	70.300	73.500	76.700	79.900
- die noch keine ART erhalten haben	10.480	10.020	9.560	9.100	8.640
Anteil der Patienten mit HIV-Diagnose, die eine ART erhalten, an der Gesamtzahl der Personen, die mit HIV leben	86,5%	87,5%	88,5%	89,4%	90,2%
Die Angaben der Kennzahlen zur Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2017-2021 stammen aus eigener Berechnung und wurden entsprechend der Berechnung der Zahlen für 2016 weiter fortgeführt, d.h. es wurde eine konstante Fortschreibung der Prävalenz basierend auf 3.200 neu diagnostizierten HIV-Infektionen und 460 Todesfällen jährlich über die nächsten Jahre zugrunde gelegt.					
ART: Antiretrovirale Therapie; HIV: Humanes Immundefizienzvirus					

Quelle: [102, 103]

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

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

Tabelle 3-10: 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)
DRV/COBI/FTC/TAF	a) Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion: <b>10.480</b>  b) Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion: <b>ca. 18</b>  c) Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion: <b>ca. 66.664</b>  d) Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion: <b>ca. 164</b>	a) Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion: <b>9.066</b>  b) Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion: <b>ca. 16</b>  c) Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion: <b>ca. 57.931</b>  d) Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion: <b>ca. 142</b>
COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; TAF: Tenofoviralfenamid		

Quelle: [113-115]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.

Im Folgenden werden die Rechenschritte beschrieben, die zur Herleitung der GKV-Zielpopulation führen. Diese sind in Abbildung 3-4 und Abbildung 3-5 als Flussdiagramme dargestellt.

### Anzahl der antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017

Die Anzahl der antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-Infektion in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017 leitet sich von aktuellen Daten zur Prävalenz des RKI für das Jahr 2015 ab, die auf das Jahr 2017 hochgerechnet wurden (s. Tabelle 3-5, Tabelle 3-8).

Für die Herleitung der maximalen Anzahl der antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-Infektion in der GKV-Population wird von der prognostizierten Prävalenz dieser Patientenpopulation aus dem Jahr 2017 (10.480) ausgegangen. Anschließend wird der Anteil der Patienten, der mit einer Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF [116] nicht in Frage kommen (0,45% der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, erhoben anhand der Kreatinin-Clearance nach der Cockcroft-Gault-Formel ( $eGFR_{CG} < 30 \text{ ml/min}$ ) abgezogen [117] und der Anteil der GKV-Population (86,9%) berechnet. Der Anteil der GKV-Population errechnet sich anhand des Anteiles der 71,4 Millionen GKV-Versicherten (Stand Juli 2017) [118] an der gesamten Bevölkerungszahl von 82,2 Millionen (Stand 2015) [119]. Daraus resultieren maximal 9.066 antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer HIV-Infektion in der GKV-Zielpopulation.

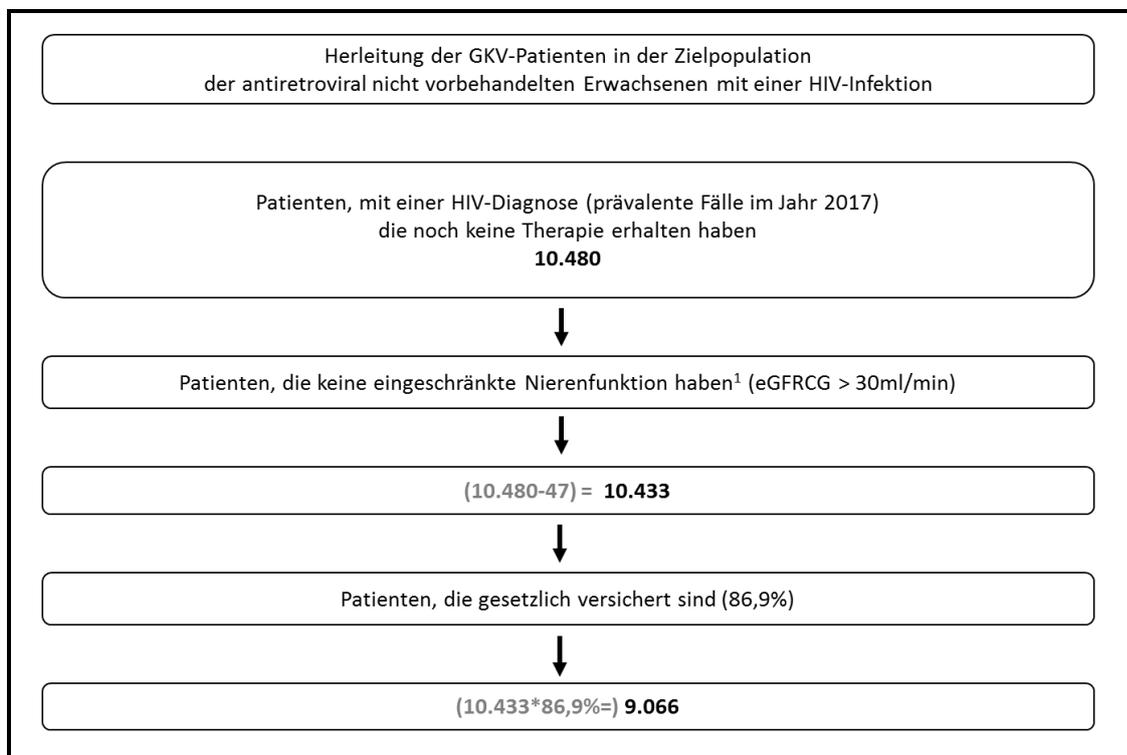


Abbildung 3-4: Herleitung der Anzahl der antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-Infektion in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017

<sup>1</sup>Der Faktor für Patienten mit einer eingeschränkter Nierenfunktion ( $eGFR_{CG} < 30$  ml/min) beträgt 0,45%

Quelle: [102, 103]

### **Anzahl der antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017**

Die Herleitung der Anzahl der antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren erfolgt aufgrund der sehr kleinen Stichprobe anhand den berechneten inzidenten 18 Fälle für das Jahr 2017 [102, 103]. Unter Berücksichtigung des Anteiles der Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion sowie des Anteiles der GKV-Population in Höhe von 86,9% kommen 16 antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion für die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017 in Betracht.

### **Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017**

Die Herleitung der GKV-Zielpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen ist in Abbildung 3-5 zusammengefasst. Zur Herleitung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-Infektion wird die für 2017 geschätzte Anzahl der Patienten in Höhe von 67.100 Patienten zu Grunde gelegt, die eine diagnostizierte HIV-Infektion haben und bereits eine ART erhalten (s. Tabelle 3-9). Diesem Vorgehen wurde bereits in früheren Nutzenbewertungen gefolgt [117, 120]. Die Therapie mit DRV/COBI/FTC/TAF ist bei vorbehandelten Patienten mit vorliegenden Resistenzen gegenüber bestimmten DRV-assoziierten Mutationen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $eGFR_{CG} < 30$  ml/min) nicht angezeigt [116]. Der Anteil von Patienten, die erworbene Resistenzen gegenüber DRV aufweisen, liegt bei 0,2% [62]. Der Anteil von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $eGFR_{CG} < 30$  ml/min) wird auf 0,45% geschätzt [117, 120]. Bezogen auf den Anteil der GKV-Population, der aktuell bei 86,9% liegt und sich aus 71,4 Millionen GKV-Versicherten [118] (Stand 2017) bei einer Bevölkerungszahl von 82,2 Millionen (Stand 2015) [119] in Deutschland ableitet, resultiert die Herleitung auf 57.931 Patienten für die GKV-Zielpopulation der antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-Infektion (s. Abbildung 3-5).

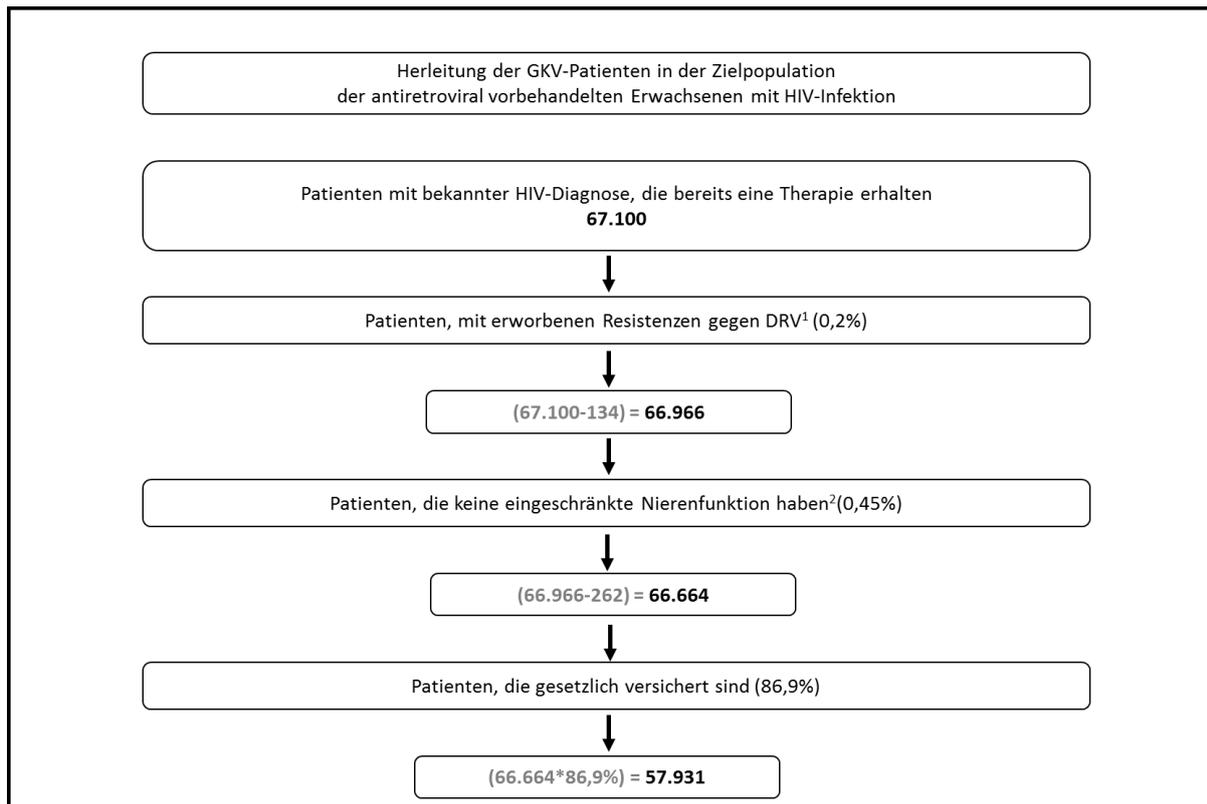


Abbildung 3-5: Herleitung der Anzahl antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-Infektion in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017

<sup>1</sup>Der Anteil der erworbenen Resistenzen gegenüber DRV beträgt 0,2% [62]

<sup>2</sup>Der Faktor für Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ( $eGFR_{CG} < 30$  ml/min) beträgt 0,45%

Quelle: [117, 120]

### Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2017

Die Herleitung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen mit HIV-1-Infektion ist in [102, 103] aufgeführt. Ausgehend von 164 Patienten in 2017 ergibt abzüglich des Anteils der Nierenfunktionseinschränkung und der Berücksichtigung des GKV-Versichertenanteils: 142 Jugendliche mit HIV-1-Infektion in der GKV-Zielpopulation.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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
DRV/COBI/FTC/TAF	Teilpopulation A1: Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen.</b>	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt	ca. 9.066
	Teilpopulation A2: Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen</b> (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg).	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt	ca. 16
	Teilpopulation A3: Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen.</b>	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt	ca. 57.931
	Teilpopulation A4: Therapie einer HIV-1-Infektion bei <b>antiretroviral vorbehandelten Jugendlichen</b> (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg).	Zusatznutzen / größerer Schaden nicht belegt	ca. 142
COBI: Cobicistat; DRV: Darunavir; FTC: Emtricitabin; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; TAF: Tenofoviralfenamid			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Zusammenfassend kann aufgrund der fehlenden formalen Datenlage letztlich kein Zusatznutzen im Sinne der Arzneimittelnutzenverordnung von DRV/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion nachgewiesen werden. Dennoch besteht in der Versorgungsrealität ein wesentlicher Mehrwert in dem Ein-Tabletten-Regime mit DRV/COBI/FTC/TAF für Erwachsene und Jugendliche mit einer HIV-Infektion im Rahmen einer personalisierten ART.

### 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.*

In den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 wurden nationale und internationale Leitlinien zum vorliegenden Anwendungsgebiet von DRV/COBI/FTC/TAF herangezogen. Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf basieren des Weiteren auf einer orientierenden Literaturrecherche von Primär- und Sekundärliteratur.

Die epidemiologischen Kennzahlen Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Personen mit HIV-Infektion in Deutschland im Abschnitt 3.2.3 und der Herleitung der GKV-Zielpopulation im Abschnitt 3.2.4 beruhen im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI, sowie bestehenden Kontraindikationen entsprechend der Fachinformation von DRV/COBI/FTC/TAF.

### **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. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. (1983): Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science (New York, NY)*; 220(4599):868-71.
2. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. (1986): Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science (New York, NY)*; 233(4761):343-6.
3. Clavel F, Guyader M, Guetard D, Salle M, Montagnier L, Alizon M (1986): Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature*; 324(6098):691-5.
4. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, Schmitt JM, Carey K, Koziol DE, et al. (1990): Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)

- associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Annals of internal medicine*; 113(10):740-6.
5. Rockstroh JK, Ewig S, Bauer T, Luchters G, Oldenburg J, Bailly E, et al. (1995): Male-to-female transmission of HIV in a cohort of hemophiliacs--frequency, risk factors and effect of sexual counseling. *Infection*; 23(1):29-32.
  6. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP (1999): Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *American journal of epidemiology*; 150(3):306-11.
  7. Hoffmann C, Rockstroh JK (2011): HIV 2011. Hamburg: Medizin Fokus.
  8. Antinori A, Coenen T, Costagiola D, Dedes N, Ellefson M, Gatell J, et al. (2011): Late presentation of HIV infection: a consensus definition. *HIV medicine*; 12(1):61-4.
  9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2014). Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6303.pdf>. Abgerufen am: 17.08.2017.
  10. Katzenstein DA, Hammer SM, Hughes MD, Gundacker H, Jackson JB, Fiscus S, et al. (1996): The relation of virologic and immunologic markers to clinical outcomes after nucleoside therapy in HIV-infected adults with 200 to 500 CD4 cells per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Virology Study Team. *The New England journal of medicine*; 335(15):1091-8.
  11. Phillips AN, Lepri AC, Lampe F, Johnson M, Sabin CA (2003): When should antiretroviral therapy be started for HIV infection? Interpreting the evidence from observational studies. *AIDS (London, England)*; 17(13):1863-9.
  12. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. (2001): HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *Jama*; 286(20):2560-7.
  13. World Health Organization (WHO) (2007). WHO Case Definitions Of HIV For Surveillance And Revised Clinical Staging And Immunological Classification Of HIV-Related Disease In Adults And Children. Verfügbar unter: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>. Abgerufen am: 28.07.2017.
  14. Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ, Jr. (2002): Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*; 31(1):11-9.
  15. Donnelly CA, Bartley LM, Ghani AC, Le Fevre AM, Kwong GP, Cowling BJ, et al. (2005): Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. *HIV medicine*; 6(3):170-8.
  16. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC (2001): Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *The New England journal of medicine*; 344(10):720-5.
  17. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) (2016). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 055-001. Verfügbar unter: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20Oder%20HIV%20Infektion.pdf>. Abgerufen am: 30.05.2017.
  18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012). 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 - Rilpivirin. Verfügbar unter: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05\\_AM-RL-XII\\_Rilpivirin\\_TrG.pdf](http://www.ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_TrG.pdf).  
Abgerufen am: 04.07.2017.
19. Hoffmann C, Rockstroh JK (2016): HIV 2016/2017. Hamburg: Medizin Fokus.
  20. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) (2013). Deutsche AIDS-Gesellschaft. Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Klassifikation: S1. Verfügbar unter: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/048-0111\\_S1\\_Antiretrovirale\\_Therapie\\_bei\\_Kindern\\_und\\_Jugendlichen\\_03-2013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-0111_S1_Antiretrovirale_Therapie_bei_Kindern_und_Jugendlichen_03-2013.pdf).  
Abgerufen am: 04.07.2017.
  21. Tardieu M, Le Chenadec J, Persoz A, Meyer L, Blanche S, Mayaux MJ (2000): HIV-1-related encephalopathy in infants compared with children and adults. French Pediatric HIV Infection Study and the SEROCO Group. *Neurology*; 54(5):1089-95.
  22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1992): 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*; 41(Rr-17):1-19.
  23. Moore RD, Gebo KA, Lucas GM, Keruly JC (2008): Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell count and HAART use status. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 47(8):1102-4.
  24. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action (2000): 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 (London, England)*; 355(9210):1131-7.
  25. Lang S, Mary-Krause M, Simon A, Partisani M, Gilquin J, Cotte L, et al. (2012): HIV replication and immune status are independent predictors of the risk of myocardial infarction in HIV-infected individuals. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 55(4):600-7.
  26. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Buckner K, Tedaldi EM, et al. (2010): Low CD4+ T cell count is a risk factor for cardiovascular disease events in the HIV outpatient study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 51(4):435-47.
  27. Triant VA, Regan S, Lee H, Sax PE, Meigs JB, Grinspoon SK (2010): Association of immunologic and virologic factors with myocardial infarction rates in a US healthcare system. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*; 55(5):615-9.
  28. UNAIDS (2014). Fast-Track: Ending the AIDS Epidemic by 2030. Verfügbar unter: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/JC2686\\_WAD2014report\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2686_WAD2014report_en.pdf).  
Abgerufen am: 30.05.2017.
  29. Kawashima Y, Pfafferott K, Frater J, Matthews P, Payne R, Addo M, et al. (2009): Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature*; 458(7238):641-5.
  30. Hauser A, Hofmann A, Hanke K, Bremer V, Bartmeyer B, Kuecherer C, et al. National Molecular Surveillance of Recently Acquired HIV Infections, Germany 2013-14. CROI Conference 2016. Boston, MA: CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections); 2016. p. Abstract Number: 485.

31. World Health Organization (WHO) (2017). WHO urges action against HIV drug resistance threat. Verfügbar unter: <http://who.int/mediacentre/news/releases/2017/hiv-drug-resistance/en/>. Abgerufen am: 17.08.2017.
32. World Health Organization (WHO) (2017). HIV drug resistance report 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255896/1/9789241512831-eng.pdf?ua=1>. Abgerufen am: 18.08.2017.
33. British HIV Association (BHIVA) (2016). BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). Verfügbar unter: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>. Abgerufen am: 30.05.2017.
34. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2016). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Verfügbar unter: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Abgerufen am: 24.08.2017.
35. European AIDS Clinical Society (2017). Guidelines - Version 8.2 - January 2017. Verfügbar unter: [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8.2-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf). Abgerufen am: 31.05.2017.
36. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, et al. (2015): Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. The New England journal of medicine; 373(9):795-807.
37. Borges AH, Neuhaus J, Babiker AG, Henry K, Jain MK, Palfreeman A, et al. (2016): Immediate Antiretroviral Therapy Reduces Risk of Infection-Related Cancer During Early HIV Infection. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America; 63(12):1668-76.
38. O'Connor J, Vjecha MJ, Phillips AN, Angus B, Cooper D, Grinsztejn B, et al. (2017): Effect of immediate initiation of antiretroviral therapy on risk of severe bacterial infections in HIV-positive people with CD4 cell counts of more than 500 cells per muL: secondary outcome results from a randomised controlled trial. The lancet HIV; 4(3):e105-e12.
39. Davidson I, Beardsell H, Smith B, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, et al. (2010): The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: the SWITCH study. Antiviral research; 86(2):227-9.
40. Lodwick RK, Smith CJ, Youle M, Lampe FC, Tyrer M, Bhagani S, et al. (2008): Stability of antiretroviral regimens in patients with viral suppression. AIDS (London, England); 22(9):1039-46.
41. Nachega JB, Hislop M, Nguyen H, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, et al. (2009): Antiretroviral therapy adherence, virologic and immunologic outcomes in adolescents compared with adults in southern Africa. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999); 51(1):65-71.
42. Adejumo OA, Malee KM, Ryscavage P, Hunter SJ, Taiwo BO (2015): Contemporary issues on the epidemiology and antiretroviral adherence of HIV-infected adolescents in sub-Saharan Africa: a narrative review. Journal of the International AIDS Society; 18:20049.
43. Rao D, Kekwaletswe TC, Hosek S, Martinez J, Rodriguez F (2007): Stigma and social barriers to medication adherence with urban youth living with HIV. AIDS care; 19(1):28-33.

44. Ding H, Wilson CM, Modjarrad K, McGwin G, Jr., Tang J, Vermund SH (2009): Predictors of suboptimal virologic response to highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected adolescents: analyses of the reaching for excellence in adolescent care and health (REACH) project. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*; 163(12):1100-5.
45. Coakley E, Petropoulos CJ, Whitcomb JM (2005): Assessing chemokine co-receptor usage in HIV. *Current opinion in infectious diseases*; 18(1):9-15.
46. DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. (2012): Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*; 379(9835):2429-38.
47. Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. (2012): 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 (London, England)*; 379(9835):2439-48.
48. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. (2013): Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*; 63(1):77-85.
49. Ortiz R, DeJesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade-Villanueva J, et al. (2008): Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. *AIDS (London, England)*; 22(12):1389-97.
50. Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM, Lalama C, Schackman BR, Meyer WA, 3rd, et al. (2006): Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection: a randomized controlled trial. *Jama*; 296(7):769-81.
51. Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A, White E, Schwimmer C, Jessen H, et al. (2016): Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*; 71(4):1056-62.
52. Mills AM, Nelson M, Jayaweera D, Ruxrungtham K, Cassetti I, Girard PM, et al. (2009): Once-daily darunavir/ritonavir vs. lopinavir/ritonavir in treatment-naïve, HIV-1-infected patients: 96-week analysis. *AIDS (London, England)*; 23(13):1679-88.
53. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. (2008): Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *The New England journal of medicine*; 358(20):2095-106.
54. Bartmeyer B, Kuecherer C, Houareau C, Werning J, Keeren K, Somogyi S, et al. (2010): Prevalence of Transmitted Drug Resistance and Impact of Transmitted Resistance on Treatment Success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. *PLOS ONE*; 5(10):e12718.
55. Baxter JD, Dunn D, White E, Sharma S, Geretti AM, Kozal MJ, et al. (2015): Global HIV-1 transmitted drug resistance in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV medicine*; 16 Suppl 1:77-87.

56. Frentz D, Boucher CA, van de Vijver DA (2012): Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world. *AIDS reviews*; 14(1):17-27.
57. Larder BA (1994): Interactions between drug resistance mutations in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *The Journal of general virology*; 75 ( Pt 5):951-7.
58. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW (2016): HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*; 46:292-307.
59. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. (2007): Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet (London, England)*; 369(9568):1169-78.
60. Pozniak A, Arastéh K, Molina J, Grinsztejn B, De Meyer S, Castele TVD, et al. (2008): POWER 3 analysis: 144-week efficacy and safety results for darunavir/ritonavir (DRV/r) 600/100 mg BID in treatment-experienced HIV patients. *Journal of the International AIDS Society*; 11(1):P24.
61. Dierynck I, De Wit M, Gustin E, Keuleers I, Vandersmissen J, Hallenberger S, et al. (2007): Binding kinetics of darunavir to human immunodeficiency virus type 1 protease explain the potent antiviral activity and high genetic barrier. *Journal of virology*; 81(24):13845-51.
62. Lathouwers E, Wong EY, Luo D, Seyedkazemi S, De Meyer S, Brown K. Low HIV-1 Resistance in Subjects Using Darunavir Once-daily Regimens Across Studies. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: CROI; February 13–16, 2017, Poster 505; Seattle, Washington 2017.
63. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. (2013): Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV medicine*; 14(1):49-59.
64. Kütscher J, Liess H, JR B (2011): Adhärenz. In: Salzberger B, Faetkenheuer G, JR B: *Aktuelle HIV-Therapie*. Uni-Med.
65. World Health Organization (WHO) (2016). Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Diagnosis, Treatment and Care for Key Populations - 2016 Update. Verfügbar unter: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations-2016/en/>. Abgerufen am: 7.09.2017.
66. Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T, et al. (2016): Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*; 71(3):263-71.
67. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. (2007): Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS (London, England)*; 21(9):1119-27.
68. Ando M, Yanagisawa N (2015): Epidemiology, clinical characteristics, and management of chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients. *World journal of nephrology*; 4(3):388-95.
69. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. (2003): Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet (London, England)*; 362(9377):22-9.

70. Ryom L, Kirk O, Lundgren JD, Reiss P, Pedersen C, De Wit S, et al. (2013): Advanced chronic kidney disease, end-stage renal disease and renal death among HIV-positive individuals in Europe. *HIV medicine*; 14(8):503-8.
71. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, et al. (2007): Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS (London, England)*; 21(15):2101-3.
72. Gianotti N, Galli L, Poli A, Salpietro S, Nozza S, Carbone A, et al. (2016): Estimated Glomerular Filtration Rate Trajectories in HIV-Infected Subjects Treated With Different Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors and Tenofovir Disoproxil Fumarate or Abacavir. *Medicine*; 95(22):e3780.
73. Essig M, Duval X, Kaied FA, Iordache L, Gervais A, Longuet P, et al. (2007): Is phosphatemia the best tool to monitor renal tenofovir toxicity? *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*; 46(2):256-8.
74. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J (2003): Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*; 17(13):1917-23.
75. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehsen N, et al. (2008): Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS (London, England)*; 22(3):395-402.
76. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. (2010): Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 51(8):937-46.
77. Arribas JR, Thompson M, Sax PE, Haas B, McDonald C, Wohl DA, et al. Significant Efficacy and Long-term Safety Difference With TAF-Based STR in Naïve Adults. *CROI 2017, February 13–16, 2017, Abstract 453; Seattle, WA, 2017.*
78. Brown T, Yin MT, Gupta S, Katlama C, Lazzarin A, Melbourne K, et al., editors. Switching from TDF to TAF in HIV-infected adults with low BMD: A pooled analysis. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), February 13-16, 2017, Poster 683; 2017; Seattle, Washington.*
79. Borges AH, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Stellbrink HJ, Uzdaviniene V, et al. (2017): Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large International HIV Cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*; 64(10):1413-21.
80. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. (1998): Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *HIV Outpatient Study Investigators. The New England journal of medicine*; 338(13):853-60.
81. Herold G (2016): HIV-Infektion und AIDS. In: Herold G: *Innere Medizin 2016*. 898-907.
82. Montlahuc C, Guiguet M, Abgrall S, Daneluzzi V, de Salvador F, Launay O, et al. (2013): Impact of late presentation on the risk of death among HIV-infected people in France (2003-2009). *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*; 64(2):197-203.
83. Phillips A, Pezzotti P (2004): Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS (London, England)*; 18(1):51-8.

84. Mocroft A, Lundgren J, Antinori A, Monforte A, Brannstrom J, Bonnet F, et al. (2015): Late presentation for HIV care across Europe: update from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) study, 2010 to 2013. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*; 20(47)
85. Kittner JM, von Bialy L, Wiltink J, Thomaidis T, Gospodinov B, Rieke A, et al. (2015): Lack of awareness in both patients and physicians contributes to a high rate of late presentation in a South West German HIV patient cohort. *Infection*; 43(3):299-305.
86. Zoufaly A, an der Heiden M, Marcus U, Hoffmann C, Stellbrink H, Voss L, et al. (2012): Late presentation for HIV diagnosis and care in Germany. *HIV medicine*; 13(3):172-81.
87. Lucas SB, Curtis H, Johnson MA (2008): National review of deaths among HIV-infected adults. *Clinical medicine (London, England)*; 8(3):250-2.
88. Chadborn TR, Delpech VC, Sabin CA, Sinka K, Evans BG (2006): The late diagnosis and consequent short-term mortality of HIV-infected heterosexuals (England and Wales, 2000-2004). *AIDS (London, England)*; 20(18):2371-9.
89. Sobrino-Vegas P, Moreno S, Rubio R, Viciano P, Bernardino JI, Blanco JR, et al. (2016): Impact of late presentation of HIV infection on short-, mid- and long-term mortality and causes of death in a multicenter national cohort: 2004-2013. *The Journal of infection*; 72(5):587-96.
90. Manciu C, Dorobat CM, Rosu F, Astarastoe V, LARGU MA (2014): The HIV-positive patient in intensive care--psychological profile. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*; 118(3):738-42.
91. Tominski D, Katchanov J, Driesch D, Daley MB, Liedtke A, Schneider A, et al. (2017): The late-presenting HIV-infected patient 30 years after the introduction of HIV testing: spectrum of opportunistic diseases and missed opportunities for early diagnosis. *HIV medicine*; 18(2):125-32.
92. Battegay M, Fluckiger U, Hirschel B, Furrer H (2007): Late presentation of HIV-infected individuals. *Antiviral therapy*; 12(6):841-51.
93. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. (2009): Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One*; 4(5):e5575.
94. Wensing AM, van de Vijver DA, Angarano G, Asjo B, Balotta C, Boeri E, et al. (2005): Prevalence of drug-resistant HIV-1 variants in untreated individuals in Europe: implications for clinical management. *The Journal of infectious diseases*; 192(6):958-66.
95. Wolf E, Schewe K, Klauke S, Bickel M, Kuemmerle T, Baumgarten A, et al. First-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: Treatment decisions in the PROPHET study, PE8/53. 15th European AIDS Conference (EACS), 21- 24 October 2015; Barcelona2015.
96. Postel N. Initiale ART bei HIV-Infizierten in Deutschland: Dauerhaftigkeit verschiedener Regime. 8 Deutsch-österreichischer AIDS-Kongress, 14 bis 17 Juni 2017, Abstract ID 237; Salzburg2017.
97. Haas B, Rappold M, Rieger A, Schmied B, Sarcletti M, Geit M, et al. Much less treatment modification within recently approved drugs: the Austrian HIV Cohort Study. 8 Deutsch-österreichischer AIDS-Kongress, 14 bis 17 Juni 2017, Abstract ID 33; Salzburg2017.

98. Robert Koch-Institut (RKI) (2015). Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 9. November 2015 / Nr. 45. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/45\\_15.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/Ausgaben/45_15.pdf?blob=publicationFile). Abgerufen am: 09.06.2017.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014). 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir\\_2014-02-15-D-099\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf). Abgerufen am: 09.06.2017.
100. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014). 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir\\_2014-02-15-D-099\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf). Abgerufen am: 04.07.2017.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015). 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3156/2015-03-19\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir-Kombi\\_2014-10-01-D-131\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3156/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_TrG.pdf). Abgerufen am: 21.08.2017.
102. Janssen-Cilag. Eigene Berechnungen für Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland. Ausdrucke der Tabellen und Berechnungen für Modul 3.2. 2017.
103. Janssen-Cilag. Eigene Berechnungen für Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland. Berechnungen für Modul 3.2 als Excel-Spreadsheets. 2017.
104. Robert Koch-Institut (RKI) (2016). Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 14. November 2016 / Nr. 45. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45\\_16.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45_16.pdf?blob=publicationFile). Abgerufen am: 10.07.2017.
105. Robert Koch-Institut (RKI) (2016). Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 26. September 2016 / Nr. 38. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/38\\_16.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/38_16.pdf?blob=publicationFile). Abgerufen am: 09.06.2017.
106. Robert Koch-Institut (RKI) (2014). Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 30. Juni 2014 / Nr. 26. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/26\\_14.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/26_14.pdf?blob=publicationFile). Abgerufen am: 09.06.2017.
107. Robert Koch-Institut (RKI) (2011). Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 30. Mai 2011 / Nr. 21. Verfügbar unter: [http://edoc.rki.de/documents/rki\\_fv/re7nA60cduA/PDF/22dT5pxX0bTqU.pdf](http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re7nA60cduA/PDF/22dT5pxX0bTqU.pdf). Abgerufen am: 09.06.2017.

108. Robert Koch-Institut (RKI) (2013). Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 11. November 2013 / Nr. 45. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/45\\_13.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/45_13.pdf?blob=publicationFile). Abgerufen am: 09.06.2017.
109. Robert Koch-Institut (RKI) (2013). Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 17. Juni 2013 / Nr. 24. Verfügbar unter: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/24\\_13.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/24_13.pdf?blob=publicationFile). Abgerufen am: 09.06.2017.
110. Robert Koch-Institut (RKI) (2012). Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. 16. Juli 2012 / Nr. 28. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/28\\_12.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2012/Ausgaben/28_12.pdf?blob=publicationFile). Abgerufen am: 09.06.2017.
111. Robert Koch-Institut (RKI) (2011). HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. Anlage zum Epidemiologischen Bulletin Nr. 46. 25. November 2011. Verfügbar unter: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/46\\_11\\_Anlage.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/46_11_Anlage.pdf?blob=publicationFile). Abgerufen am: 4.9.2017.
112. Robert Koch-Institut (RKI) (2017). SurvStat@RKI 2.0: Altersverteilung der HIV-Inzidenten 2014-16. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de/>. Abgerufen am: 06.03.2017.
113. Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer G, Knechten H, et al. (2012): Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. *Intervirology*; 55(2):154-9.
114. Knyphausen Fz, Scheufele R, Kucherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S, et al. (2014): 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*; 9(5):e95956.
115. Hauser A, Hofmann A, Hanke K, Bremer V, Bartmeyer B, Kuecherer C, et al. (2017): National molecular surveillance of recently acquired HIV infections in Germany, 2013 to 2014. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*; 22(2)
116. Janssen-Cilag (2017): Symtuza® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten. Stand: September 2017.
117. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016). 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/Tenofoviralafenamid. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin\\_Tenofoviralafenamid\\_D-228\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralafenamid_D-228_TrG.pdf). Abgerufen am: 09.06.2017.
118. Bundesministerium für Gesundheit (2017). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln (Stand: Juli 2017). Verfügbar unter: [http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2015Bund\\_Juli\\_2017.pdf](http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juli_2017.pdf). Abgerufen am: 18.08.2017.

119. Destatis (Statistisches Bundesamt) (2017). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html). Abgerufen am: 18.8.2017.
120. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017). 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/Tenofoviralafenamid. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF\\_D-248\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_TrG.pdf). Abgerufen am: 09.06.2017.

### 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, so dass 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 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>a</sup>	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette/Tag	365	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral nicht vorbehandelte Teilpopulation</b>				
<i>Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene</i>				
Rilpivirin <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil  oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Rilpivirin/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/Tag  oder:  1 Tablette/Tag	365	1
Rilpivirin <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid  oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Rilpivirin/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/Tag  oder:  1 Tablette/Tag	365	1
Rilpivirin <sup>b</sup> + Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Rilpivirin/Tag + 1 Tablette Abacavir/Lamivudin/Tag	365	1
Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/Tag	365	1

Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/Tag	365	1
Dolutegravir <sup>d</sup> + Abacavir/Lamivudin  oder <sup>c</sup> :  Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Abacavir/Lamivudin/Tag  oder:  1 Tablette/Tag	365	1
<i>Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</i>				
Rilpivirin <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid  oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Rilpivirin/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/Tag  oder:  1 Tablette/Tag	365	1
Rilpivirin <sup>b</sup> + Abacavir/Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Rilpivirin/Tag + 1 Tablette Abacavir/Lamivudin/Tag	365	1
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV- 1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/Tag	365	1
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin  oder <sup>c</sup> :  Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV- 1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Abacavir/Lamivudin/Tag  oder:  1 Tablette/Tag	365	1

<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation (Darstellung einer Auswahl<sup>e</sup>)</b>				
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>				
Darunavir <sup>f</sup> + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 2 Tablette Darunavir/Tag + 2 Tabletten Ritonavir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/Tenofoviralfenamid/Tag	365	1
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette/Tag	365	1
Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/Tenofoviralfenamid/Tag	365	1
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 2 Tabletten Maraviroc/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/Tenofoviralfenamid/Tag	365	1
<i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</i>				
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 2 Tablette Darunavir/Tag + 2 Tabletten Ritonavir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/Tenofoviralfenamid/Tag	365	1
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette/Tag	365	1

Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA- Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/Tag	365	1
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA- Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 2 Tabletten Maraviroc/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/Tag	365	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p><sup>a</sup> Laut Fachinformation ist DRV/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Patienten indiziert, sofern sie keine Virusmutationen, die mit DRV-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAM) und &lt;100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl von <math>\geq 100 \times 10^6</math> Zellen/l besitzen [1]</p> <p><sup>b</sup> Laut Fachinformation sind Rilpivirin und Rilpivirin-haltige Ein-Tabletten-Regime nur indiziert bei Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml [2, 3]</p> <p><sup>c</sup> Aufgrund Leitlinienempfehlung, klinischer Praxis und Vorgehen des G-BA werden, wo verfügbar, zusätzlich auch fixe Wirkstoffkombinationen und Ein-Tabletten-Regime dargestellt. (s. Abschnitt 3.3.1)</p> <p><sup>d</sup> Laut Fachinformation sollte Dolutegravir bei erwachsenen Patienten zweimal täglich eingenommen werden, wenn es gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/Ritonavir oder Rifampicin) angewendet wird [4].</p> <p><sup>e</sup> Darstellung einer Auswahl: repräsentative Auswahl gemäß den in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Kriterien sowie gemäß dem Vorgehen des G-BA</p> <p><sup>f</sup> Laut Fachinformation ist DRV in der Wirkstärke 600 mg insbesondere für mehrfach vorbehandelte Erwachsene geeignet [5]</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure; HLA-B: Human Leukocyte Antigen-B; CCR5: CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Grundlegend handelt es sich bei Vorliegen des HIV-1 um eine chronische Erkrankung, wodurch die antiretrovirale Therapie (ART) kontinuierlich erfolgen und entsprechende Arzneimittel kontinuierlich eingenommen werden müssen. Die Therapie der HIV-1 Infektion erfordert eine tägliche Einnahme von Arzneimitteln; deren Einnahmehäufigkeit pro Tag unterscheidet sich jedoch.

Die ART zeichnet sich durch eine Kombination von Arzneimitteln aus unterschiedlichen Substanzklassen aus. Klassischerweise – jedoch nicht ausschließlich – werden zwei Arzneimittel aus der Klasse der NRTI, der sogenannten Sockeltherapie, mit einem dritten Kombinationspartner einer anderen Substanzklasse kombiniert.

Dabei ist es für den Patienten nicht zwingend erforderlich, jeden Wirkstoff einzeln einzunehmen, sondern er kann auch auf verfügbare Kombinationspräparate zurückgreifen. Diese Kombinationspräparate liegen teilweise für ganze Therapieregime (bestehend aus drei oder vier Wirkstoffen) – für sogenannte Ein-Tablette-Regime – vor, teilweise werden nur zwei Arzneimittel in einer Tablette in einer fixen Wirkstoffkombination zusammengefasst.

Die klinische Praxis zeigt, dass die Anwendung von fixen Wirkstoffkombinationen, einschließlich der Ein-Tabletten-Regimen, an Bedeutung gewinnt. Eine klare Empfehlung zur Verwendung von fixen Wirkstoffkombinationen spricht zum Beispiel auch die deutsch-österreichische Leitlinie zur ART der HIV-Infektion aus [6]. Darüber hinaus hat der G-BA in seinen letzten Nutzenbewertungsverfahren für Arzneimittel zur ART der HIV-1-Infektion explizit auch „Dosiskombinationen betrachtet, wo verfügbar“ [7, 8]. In Anlehnung daran werden daher in Tabelle 3-12 die unterschiedlichen Therapieoptionen zur Vervollständigung auch in allen verfügbaren fixen Wirkstoffkombinationen, einschließlich der Ein-Tabletten-Regime, dargestellt.

Im Folgenden werden die einzelnen Therapieoptionen näher erläutert. Die unterschiedlichen Arzneimittel werden zur Konkretisierung und besseren Übersichtlichkeit im Abschnitt 3.3 mit dem ganzen Substanznamen bezeichnet. Lediglich das zu bewertende Arzneimittel DRV/COBI/FTC/TAF wird – wie im restlichen Dossier – in Form der Abkürzung „DRV/COBI/FTC/TAF“ dargestellt.

### **Zu bewertendes Arzneimittel**

Das Ein-Tabletten-Regime DRV/COBI/FTC/TAF wird zur Therapie einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht vorbehandelten oder antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) eingesetzt. Die Entscheidung über eine Anwendung von DRV/COBI/FTC/TAF sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden.

Bei vorbehandelten Patienten ist DRV/COBI/FTC/TAF indiziert, sofern keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (Darunavir-RAM), vorliegen und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l besitzen.

Die Filmtablette wird kontinuierlich einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen [1].

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Teilpopulation der „antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen“ und der „antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendlichen“***

Durch die unterschiedlichen Kombinationsmöglichkeiten gibt es in diesen beiden Teilpopulationen insgesamt mindestens neun Therapieoptionen, die sich in den beiden Teilpopulationen überwiegend auch wiederholen.

Unter Berücksichtigung einer besseren Übersichtlichkeit werden daher beide Teilpopulationen zusammengefasst dargestellt und ggf. nur teilpopulationsspezifische Unterschiede hervorgehoben. Des Weiteren wird nicht jede einzelne Kombination beschrieben, sondern vielmehr die einzelnen Bestandteile der Kombinationstherapie bzw. auch die vorhandenen fixen Wirkstoffkombinationen und Ein-Tabletten-Regime.

### **Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil**

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion angewendet.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil ist demnach nur bei Erwachsenen über 18 Jahren anzuwenden.

Die Einnahme einer Tablette sollte einmal täglich erfolgen [9].

### **Emtricitabin/Tenofoviralafenamid**

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

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid ist demnach sowohl für nicht vorbehandelte Erwachsene als auch für nicht vorbehandelte Jugendliche anzuwenden. Es ist außerdem indiziert für die vorbehandelten Teilpopulationen.

Die Einnahme einer Tablette sollte einmal täglich erfolgen [10].

### **Abacavir/Lamivudin**

Abacavir/Lamivudin ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg.

Abacavir/Lamivudin ist demnach sowohl für nicht vorbehandelte Erwachsene als auch für nicht vorbehandelte Jugendliche anzuwenden. Es ist außerdem indiziert für die vorbehandelten Teilpopulationen.

Die Einnahme einer Tablette sollte einmal täglich erfolgen [11].

### **Rilpivirin**

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

Rilpivirin ist – sofern nicht in einem Ein-Tablette-Regime enthalten – nur bei den nicht vorbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen anzuwenden.

Innerhalb dieser beiden Teilpopulationen gibt es Einschränkungen bei der Anwendung: Es kann nur bei den Patienten Anwendung finden, die eine Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen. In der Praxis zeigt die Versorgungsrealität, dass Rilpivirin bei nicht vorbehandelten Patienten zu 0,4% angewendet wird. Dem gegenüber steht z.B. die zVT Dolutegravir, die bei 18,6% Patienten eingesetzt wird, also ca. 47-mal häufiger als Rilpivirin [12].

Insofern ist Rilpivirin als zVT nur äußerst eingeschränkt bis nicht anwendbar.

Eine Tablette Rilpivirin muss einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden (FI).

### **Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil**

Dieses Ein-Tabletten-Regime vereint drei Wirkstoffe in einer Tablette.

Das Ein-Tabletten-Regime ist indiziert für die Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von  $\leq 100.000$  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.

Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil ist demnach grundsätzlich nur bei erwachsenen Patienten anzuwenden.

Wie auch die Einzelsubstanz Rilpivirin ist das Ein-Tabletten-Regime Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil allerdings nicht für die gesamte Teilpopulation der nicht vorbehandelten Erwachsenen geeignet: Es kann nur bei den Patienten Anwendung finden, die eine Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen. Bei den nicht vorbehandelten Erwachsenen

zeigt die Versorgungsrealität, dass Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil lediglich zu 4,9% eingesetzt wird [12].

Insofern ist Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil als zVT in dieser Teilpopulation nur bedingt einsetzbar.

Die Tablette von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird mit einer Mahlzeit einmal täglich eingenommen [13].

### **Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid**

Dieses Ein-Tabletten-Regime vereint drei Wirkstoffe in einer Tablette.

Sie 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  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid ist demnach sowohl für nicht vorbehandelte Erwachsene als auch für nicht vorbehandelte Jugendliche anzuwenden. Es ist außerdem indiziert für die vorbehandelten Teilpopulationen.

Wie auch die Einzelsubstanz Rilpivirin ist das Ein-Tabletten-Regime Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid allerdings nicht für die gesamte Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten geeignet: Es kann nur bei den Patienten Anwendung finden, die eine Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen. Bei den nicht vorbehandelten Patienten zeigt die Versorgungsrealität, dass Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid lediglich zu 4,9% eingesetzt wird [12].

Insofern ist Rilpivirin als zVT nur bedingt anrechenbar.

Es wird empfohlen, eine Tablette Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid einmal täglich zum Essen einzunehmen [3].

### **Dolutegravir**

Dolutegravir ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren.

Dolutegravir ist demnach sowohl für nicht vorbehandelte Erwachsene als auch für nicht vorbehandelte Jugendliche anzuwenden. Es ist außerdem indiziert für die vorbehandelten Teilpopulationen.

Dosierung für Erwachsene:

Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt eine Tablette einmal täglich [4].

Grundsätzlich soll Dolutegravir in einigen Fällen von Erwachsenen zweimal täglich eingenommen werden. Dies betrifft allerdings nur die Fälle, bei denen Dolutegravir gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln (z.B. Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/Ritonavir oder Rifampicin) angewendet wird. Bei den in Tabelle 3-12 aufgeführten Kombinationstherapien kommt daher eine zweimal tägliche Einnahme nicht in Frage.

Dosierung für Jugendliche:

Die Dosisempfehlung für Jugendliche richtet sich nach deren Gewicht. Da für die Bestimmung der zVT die Population „Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg“ relevant ist, sollten Jugendlichen ebenfalls eine Tablette 50 mg einmal täglich verabreicht werden [4].

### **Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin**

Dieses Ein-Tabletten-Regime vereint drei Wirkstoffe in einer Tablette.

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von über 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen).

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ist demnach sowohl für nicht vorbehandelte Erwachsene als auch für nicht vorbehandelte Jugendliche anzuwenden. Es ist außerdem indiziert für die vorbehandelten Teilpopulationen.

Die empfohlene Dosis beträgt bei Erwachsenen und Jugendlichen eine Tablette einmal täglich [14].

### ***Teilpopulation der „antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen“ und „antiretroviral vorbehandelten Jugendliche“***

Für die Teilpopulationen der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen lautet die zVT: „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.“ [15]

In seinen bisherigen Beschlüssen im Therapiebereich der HIV [7, 8, 16, 17] sowie in der Beratungsanfrage der zVT von DRV/COBI/FTC/TAF hat der G-BA ausführlich dargelegt, dass „die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar ist“ [15].

Tatsächlich gibt es mehr als 100 mögliche individuelle Therapieoptionen. Es besteht daher kein Zweifel daran, dass die patientenindividuelle Therapie nicht grundsätzlich und nach einem standardisierten Muster zu spezifizieren ist. Vor diesem Hintergrund kann in Tabelle 3-12 keine einzelne Therapie beschrieben werden, sondern es muss vielmehr eine möglichst repräsentative Auswahl an Therapieoptionen bzw. an Kombinationstherapien herangezogen werden.

Dieses Vorgehen entspricht auch dem jüngsten Vorgehen des G-BA, der ebenfalls nur eine Auswahl an Therapieoptionen dargestellt [8].

Bei der Auswahl für die Darstellung in Tabelle 3-12 wurden daher folgende Aspekte einbezogen:

Zusammensetzung der ausgewählten Kombinationstherapie: Entsprechend dem Vorgehen des G-BA [7, 8] ist die Auswahl anhand einer klassischen Dreifachkombination aus zwei NRTI als Sockeltherapie zuzüglich eines dritten Kombinationspartners aus einer anderen Substanzklasse dargestellt. Es gibt in der Therapie der HIV-1-Infektion neben der Substanzklasse der NRTI, die die Sockeltherapie ausmacht, vier weitere Substanzklassen: die PI, die INI, die NNRTI und die Entry-Inhibitoren. Bei der Auswahl des dritten Kombinationspartners wurde je Substanzklasse ein repräsentativer Vertreter nach den folgenden Selektionskriterien dargestellt:

Versorgungsrelevanz: Damit die Auswahl der aufgeführten Substanzen möglichst repräsentativ ist und vor allem auch den aktuellen Stand der Therapie widerspiegelt, wurde die Versorgungsrealität anhand von aktuellen Versorgungsdaten untersucht. Dabei wurde auf IMS-Daten zurückgegriffen, die die Häufigkeit der jeweiligen Kombinationstherapien nach der Umstellung von einer Therapie abbilden [18]. Daraus lässt sich eindeutig die Versorgungsrelevanz der einzelnen Therapieoptionen ablesen. Dementsprechend wurde je Substanzklasse die Kombinationstherapie mit entsprechender Versorgungsrelevanz dargestellt.

Bezüglich der Versorgungsrelevanz im Bereich der NRTI, also der Sockeltherapie, lässt sich darüber hinaus noch Folgendes feststellen: In Tabelle 3-12 ist bei den vorbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen ausschließlich die Kombination Emtricitabin/Tenofovirafenamid dargestellt und nicht z.B. die Kombination Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil oder Abacavir/Lamivudin. Hinsichtlich einer möglichen Sockeltherapie mit Abacavir/Lamivudin hat die klinische Praxis der letzten Jahre deutlich gezeigt, dass sich die Verordnungen stark weg von Abacavir/Lamivudin hin zu der Verordnung von Emtricitabin/Tenofovir (Tenofovirafenamid oder Tenofoviridisoproxil) entwickelt hat. Dem Arzneimittelverordnungsreport 2016 sind diesbezüglich Verordnungszahlen aus dem Jahr 2015 zu entnehmen [19]. Obwohl diese Daten nicht die aktuelle Versorgungssituation und nur eine Ist-Analyse der Versorgung in 2015, also von vor 2,5 Jahren, darstellt, zeigt sich bereits hier eine deutliche Verordnungspräferenz für Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (7,2 DDD in Mio versus 1,8 DDD in Mio).

Jedoch hat mittlerweile auch die Bedeutung von Tenofoviridisoproxil deutlich abgenommen: Seit 2016 ist neben der Kombination Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil auch die Kombination Emtricitabin/Tenofovirafenamid zugelassen und auf dem Markt verfügbar. In der aktuellen

Versorgung wird zu mehr als 70% aus der Substanzklasse der NRTI Tenofoviralfenamid in Kombination mit Emtricitabin verordnet. Nur weniger als 10% der antiretroviral vorbehandelten Patienten werden mit Tenofovirdisoproxil versorgt. Der Wirkstoff Tenofovirdisoproxil wurde also in der täglichen Praxis fast komplett durch den Wirkstoff Tenofoviralfenamid ersetzt [18].

Leitlinien: Obwohl auch die Leitlinien [6, 20, 21] einheitlich feststellen, dass für vorbehandelte Patienten kein Therapiestandard festgelegt werden kann, geben Sie einen Anhaltspunkt für die Therapie von vorbehandelten Patienten: Die europäische Leitlinie empfiehlt, sich bei der Therapieauswahl für die erfahrenen Patienten an den Empfehlungen für die Initialtherapie zu halten – sofern kein virologisches Versagen oder Resistenzbildung gegen die jeweils empfohlene Substanz – vorliegt [20]. Somit kann ein Rückschluss auf eine generelle Empfehlung einer Therapieauswahl analog der Initialtherapie geschlossen werden. Da Maraviroc nur für vorbehandelte Patienten zugelassen ist [22], findet sich dieser Wirkstoff nicht in den Leitlinienempfehlungen für die Initialtherapie. Alle sonstigen in Tabelle 3-12 in der Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten ausgewählten und aufgeführten Substanzen und Kombinationen sind auch in den Leitlinien als Initialtherapie empfohlen.

Als Sockeltherapie wird Tenofoviralfenamid in der Kombination mit Emtricitabin von der deutsch-österreichischen Leitlinie „anstelle von Tenofovirdisoproxil empfohlen“ aufgrund der geringen Knochen- und Nierentoxizität [6]. In der britischen Leitlinie wird sogar von einer Verschreibung von Tenofovirdisoproxil bei Erwachsenen >40 Jahren mit Osteoporose, mit fragilen Knochenbrüchen in der Erkrankungsgeschichte oder einem FRAX-Score >20% abgeraten [21].

Es ist an dieser Stelle anzumerken, dass die o.g. Leitlinienempfehlungen mit der Versorgungsrelevanz der einzelnen Kombinationstherapien übereinstimmen. Insofern stützen die Empfehlungen der Leitlinien die Daten, die die Versorgungsrealität belegen bzw. bestätigen die Repräsentanz der in Tabelle 3-12 getroffenen Auswahl.

Beispielhafte Auswahl des G-BA: In vergangenen Beschlüssen zu Verfahren zur Nutzenbewertung von HIV-Produkten [7, 8] hat der G-BA ebenfalls beispielhaft einige Produkte aufgeführt. Die hier in Tabelle 3-12 getroffene Auswahl enthält die Substanzen, die bereits auch schon der G-BA in seiner Auswahl aufgegriffen hat. Zusätzlich wurden noch weitere Substanzen in Tabelle 3-12 aufgeführt:

Der G-BA hat in bisherigen Beschlüssen in seiner Auflistung die Substanzklasse der PI nicht berücksichtigt [7, 8]. Die Beweggründe dazu sind uns leider nicht bekannt. Vor dem Hintergrund, dass die Substanzklasse der PI laut Leitlinien zum allgemein anerkannten Therapiestandard gehört [6, 20, 21] ist diese Substanzklasse in Tabelle 3-12 nun zusätzlich aufgeführt. Als Vertreter der Substanzklasse wurde Darunavir angegeben. Zum einen wird dieser Wirkstoff in den Leitlinien empfohlen [6, 20, 21], zum anderen belegt auch die Versorgungsrealität die relevante Bedeutung [18].

Des Weiteren wurde das Ein-Tabletten-Regime Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in Tabelle 3-12 aufgenommen. Dieses ist das zuletzt vom G-BA bewertete, für die Behandlung der HIV-1-Infektion indizierte Arzneimittel [7]. Demzufolge konnte der G-BA dieses Ein-Tabletten-Regime noch nicht als zVT aufgelistet haben. Da dieses Ein-Tabletten-Regime aber für vorbehandelte Patienten eine äußerst große Rolle in der klinischen Praxis einnimmt [18] wird Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in Tabelle 3-12 aufgeführt.

Die Substanzauswahl für die vorbehandelten Jugendlichen entspricht der Substanzauswahl für die vorbehandelten Erwachsenen unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen. Im Folgenden werden daher für die detaillierte Darstellung der Angaben zum Behandlungsmodus der zVT beide Teilpopulationen (vorbehandelte Jugendliche und vorbehandelte Erwachsene) zusammengefasst. Es wird auch hier nicht jede einzelne Kombination beschrieben, sondern vielmehr die einzelnen Bestandteile der Kombinationstherapie bzw. auch die vorhandenen fixen Wirkstoffkombinationen und Ein-Tabletten-Regime.

Es werden primär die Therapieoptionen näher beschrieben, die nicht schon bei der oben aufgeführten Darstellung der „antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen“ / „antiretroviral nicht vorbehandelten Jugendliche“ erläutert worden sind.

### **Ein-Tabletten-Regime mit Rilpivirin**

Bezüglich der Anwendung der Ein-Tabletten-Regime mit Rilpivirin (Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil und Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) bei den vorbehandelten Patienten ist anzumerken, dass das Anwendungsgebiet sowohl von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil als auch von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid hinsichtlich der Einschränkung der Anwendung bei einer Viruslast >100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml der Indikation von DRV/COBI/FTC/TAF entspricht. Somit sind beide fixen Wirkstoffkombinationen in dieser Teilpopulation uneingeschränkt als zVT einsetzbar. Wie oben bereits beschrieben wird aus mehreren Gründen allerdings lediglich Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in Tabelle 3-12 aufgeführt.

### **Darunavir**

Darunavir ist, zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir (Ritonavir), indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit HIV-1, u.a. auch explizit zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral mehrfach vorbehandelten Erwachsenen.

Darunavir ist demnach u.a. sowohl für vorbehandelte Erwachsene als auch für vorbehandelte Jugendliche anzuwenden.

Die empfohlene Dosierung ist 600 mg zweimal täglich mit Ritonavir 100 mg zweimal täglich mit einer Mahlzeit [5].

### **Ritonavir**

Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.

Ritonavir ist demnach u.a. sowohl für vorbehandelte Erwachsene als auch für vorbehandelte Jugendliche anzuwenden.

In der beschriebenen Kombination mit Darunavir ist Ritonavir in der Dosierung von 100 mg als Wirkverstärker indiziert. Zusammen mit Darunavir 600 mg ist die Einnahme von Ritonavir 100 mg zweimal täglich mit einer Mahlzeit empfohlen [23].

### **Maraviroc**

Maraviroc ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-trope HIV-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden [22].

Maraviroc ist demnach sowohl für vorbehandelte Erwachsene als auch für vorbehandelte Jugendliche anzuwenden.

Für Erwachsene beträgt die empfohlene Dosis 150 mg zweimal täglich (mit einem starken CYP3A-Inhibitor mit oder ohne einen starken CYP3A-Induktor), 300 mg zweimal täglich (ohne starke CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren) oder 600 mg zweimal täglich (mit einem starken CYP3A-Induktor ohne einen starken CYP3A-Inhibitor) in Abhängigkeit von Interaktionen mit der gleichzeitig angewendeten antiretroviralen Therapie und mit anderen Arzneimitteln.

Analog zum Vorgehen des G-BA [7] wird hier von einer Dosierung für die erwachsenen Patienten in Höhe von der 300 mg Tablette zweimal täglich ausgegangen.

Die Dosisempfehlung für Jugendliche richtet sich nach deren Gewicht. Da für die Bestimmung der zVT die Population „Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg“ relevant ist, trifft für die Jugendlichen das Dosierschema ab 30 kg zu.

Somit empfiehlt sich auch für die Jugendlichen die Dosierung von 300 mg zweimal täglich.

Die bereits in Tabelle 3-12 aufgeführten Therapieregime, die als zVT bestimmt worden sind, wurden in Tabelle 3-13 einschließlich des zu bewertenden Arzneimittels zur besseren Übersicht nach Zulassung je Teilpopulation dargestellt:

Tabelle 3-13: Zulassung je Teilpopulation für das zu bewertende Arzneimittel und die Therapieregime der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Substanz	Nicht vorbehandelte Patienten				Vorbehandelte Patienten			
	Erwachsene		Jugendliche		Erwachsene		Jugendliche	
	≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	>100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	>100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	>100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	>100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml
DRV/COBI/FTC/TAF	X	X	X	X	X		X	
Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil	X	X			X	X		
Emtricitabin/Tenofovir- alafenamid	X	X	X	X	X	X	X	X
Abacavir/Lamivudin	X	X	X	X	X	X	X	X
Rilpivirin	X		X					
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovir- disoproxil	X				X			
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid	X		X		X		X	
Dolutegravir	X	X	X	X	X	X	X	X
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	X	X	X	X	X	X	X	X
Darunavir	X	X	X	X	X	X	X	X
Ritonavir	X	X	X	X	X	X	X	X
Maraviroc	X	X	X	X	X	X	X	X

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
DRV/COBI/ FTC/ TAF <sup>a</sup>	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1 Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette/Tag	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>			
<i>Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene</i>			
Rilpivirin <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil  oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Rilpivirin/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/Tag  oder:  1 Tablette/Tag	365
Rilpivirin <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid  oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Rilpivirin/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/Tag  oder:  1 Tablette/Tag	365
Rilpivirin <sup>b</sup> + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Rilpivirin/Tag + 1 Tablette Abacavir/Lamivudin/Tag	365

Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV- 1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil/Tag	365
Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV- 1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofovirafenamid/Tag	365
Dolutegravir <sup>d</sup> + Abacavir/ Lamivudin  oder <sup>c</sup> :  Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV- 1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Abacavir/Lamivudin/Tag  oder:  1 Tablette/Tag	365
<i>Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</i>			
Rilpivirin <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid  oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid <sup>b</sup>	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Rilpivirin/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofovirafenamid/Tag  oder:  1 Tablette/Tag	365
Rilpivirin <sup>b</sup> + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Rilpivirin/Tag + 1 Tablette Abacavir/Lamivudin/Tag	365
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofovirafenamid/Tag	365
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin  oder <sup>c</sup> :  Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Abacavir/Lamivudin/Tag  oder:  1 Tablette/Tag	365

<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation (Darstellung einer Auswahl <sup>e</sup>)</b>			
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>			
Darunavir <sup>f</sup> + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 2 Tablette Darunavir/Tag + 2 Tabletten Ritonavir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/Tenofovir- alfenamid/ Tag	365
Rilpivirin/ Emtricitabin/ - <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette/ Tag	365
Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/Tag	365
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 2 Tabletten Maraviroc/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/Tag	365
<i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</i>			
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 2 Tablette Darunavir/Tag + 2 Tabletten Ritonavir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/Tag	365
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette/Tag	365
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 1 Tablette Dolutegravir/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/Tag	365

Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>Kontinuierlich:</b> 2 Tabletten Maraviroc/Tag + 1 Tablette Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid/Tag	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p><sup>a</sup> Laut Fachinformation ist DRV/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Patienten indiziert, sofern sie keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (Darunavir-RAM) und &lt;100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl von <math>\geq 100 \times 10^6</math> Zellen/l besitzen [1]</p> <p><sup>b</sup> Laut Fachinformation sind Rilpivirin und Rilpivirin-haltige Ein-Tabletten-Regime nur indiziert bei Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml [2, 3]</p> <p><sup>c</sup> Aufgrund Leitlinienempfehlung, klinischer Praxis und Vorgehen des G-BA werden, wo verfügbar, zusätzlich auch fixe Wirkstoffkombinationen und Ein-Tabletten-Regime dargestellt. (s. Abschnitt 3.3.1)</p> <p><sup>d</sup> Laut Fachinformation sollte Dolutegravir bei erwachsenen Patienten zweimal täglich eingenommen werden, wenn es gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln (z.B. Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/ Ritonavir oder Rifampicin) angewendet wird [4].</p> <p><sup>e</sup> Darstellung einer Auswahl: repräsentative Auswahl gemäß den in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Kriterien sowie gemäß dem Vorgehen des G-BA</p> <p><sup>f</sup> Laut Fachinformation ist Darunavir in der Wirkstärke 600 mg insbesondere für mehrfach vorbehandelte Erwachsene geeignet [5]</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure (engl. ribonucleic acid; HLA-B: Human Leukocyte Antigen-B; CCR5: CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor</p>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
DRV/ COBI/ FTC/ TAF <sup>a</sup>	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	365	800 mg + 150 mg + 200 mg + 10 mg	Darunavir: DDD 0,8 g * 365 Tage = <b>292 g pro Jahr</b> Cobicistat: DDD 0,15 g * 365 Tage = <b>54,75 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,01 g * 365 Tage = <b>3,65 g pro Jahr</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral nicht vorbehandelte Teilpopulation</b>				
<i>Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene</i>				
Rilpivirin <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 200 mg + 245 mg	Rilpivirin: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g * 365 Tage = <b>89,425 g pro Jahr</b>
oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil <sup>b</sup>			25 mg + 200 mg + 245 mg	Rilpivirin: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g * 365 Tage = <b>89,425 g pro Jahr</b>

Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 200 mg + 25 mg	Rilpivirin: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g*365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b>
oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>			25 mg + 200 mg + 25 mg	Rilpivirin: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g*365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b>
Rilpivirin <sup>b</sup> + Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 600 mg + 300 mg	Rilpivirin: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b> Abacavir: DDD 0,6 g *365 Tage = <b>219 g pro Jahr</b> Lamivudin: DDD 0,3 g * 365 Tage = <b>109,5 g pro Jahr</b>
Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 200 mg + 245 mg	Dolutegravir: DDD 0,05 g * 365 Tage = <b>18,25 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofovirdisoproxil: DDD 0,245 g * 365 Tage = <b>89,425 g pro Jahr</b>
Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 200 mg + 25 mg	Dolutegravir: DDD 0,05 g * 365 Tage = <b>18,25 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b>

Dolutegravir <sup>d</sup> + Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 600 mg + 300 mg	Dolutegravir: DDD 0,05 g * 365 Tage = <b>18,25 g pro Jahr</b> Abacavir: DDD 0,6 g * 365 Tage = <b>219 g pro Jahr</b> Lamivudin: DDD 0,3 g * 365 Tage = <b>109,5 g pro Jahr</b>
oder <sup>c</sup> :  Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin			50 mg + 600 mg + 300 mg	Dolutegravir: DDD 0,05 g * 365 Tage = <b>18,25 g pro Jahr</b> Abacavir: DDD 0,6 g * 365 Tage = <b>219 g pro Jahr</b> Lamivudin: DDD 0,3 g * 365 Tage = <b>109,5 g pro Jahr</b>
<i>Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</i>				
Rilpivirin + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 200 mg + 25 mg	Rilpivirin: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b>
oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>			25 mg + 200 mg + 25 mg	Rilpivirin: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b>
Rilpivirin <sup>b</sup> + Abacavir/Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 600 mg + 300 mg	Rilpivirin: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b> Abacavir: DDD 0,6 g * 365 Tage = <b>219 g pro Jahr</b> Lamivudin: DDD 0,3 g * 365 Tage = <b>109,5 g pro Jahr</b>

Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV- 1-Infektion	365	50 mg + 200 mg + 25 mg	Dolutegravir: DDD 0,05 g * 365 Tage = <b>18,25 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b>
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 600 mg + 300 mg	Dolutegravir: DDD 0,05 g * 365 Tage = <b>18,25 g pro Jahr</b> Abacavir: DDD 0,6 g * 365 Tage = <b>219 g pro Jahr</b> Lamivudin: DDD 0,3 g * 365 Tage = <b>109,5 g pro Jahr</b>
oder <sup>c</sup> : Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin			50 mg + 600 mg + 300 mg	Dolutegravir: DDD 0,05 g * 365 Tage = <b>18,25 g pro Jahr</b> Abacavir: DDD 0,6 g * 365 Tage = <b>219 g pro Jahr</b> Lamivudin: DDD 0,3 g * 365 Tage = <b>109,5 g pro Jahr</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation (Darstellung einer Auswahl <sup>e</sup>)</b>				
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>				
Darunavir <sup>f</sup> + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA- Kopien/ml	365	1200 mg + 200 mg + 200 mg + 10 mg	Darunavir: DDD 1,2g * 365 Tage = <b>438 g pro Jahr</b> Ritonavir: DDD 0,1 g * 2 * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,01 g * 365 Tage = <b>3,65 g pro Jahr</b>
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA- Kopien/ml	365	25 mg + 200 mg + 25 mg	Rilpivirin: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b>

Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA- Kopien/ml	365	50 mg + 200 mg + 25 mg	Dolutegravir: DDD 0,05 g * 365 Tage = <b>18,25 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b>
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA- Kopien/ml	365	600 mg + 200 mg + 25 mg	Maraviroc: DDD 0,6 g * 365 Tage = <b>219 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b>
<i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</i>				
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA- Kopien/ml	365	1200 mg + 200 mg + 200 mg + 10 mg	Darunavir: DDD 1,2 g * 365 Tage = <b>438 g pro Jahr</b> Ritonavir: DDD 0,1 g * 2 * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,01 g * 365 Tage = <b>3,65 g pro Jahr</b>
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA- Kopien/ml	365	25 mg + 200 mg + 25 mg	Rilpivirin: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b>
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA- Kopien/ml	365	50 mg + 200 mg + 25 mg	Dolutegravir: DDD 0,05 g * 365 Tage = <b>18,25 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b>

Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA- Kopien/ml	365	600 mg + 200 mg + 25 mg	Maraviroc: DDD 0,6 g * 365 Tage = <b>219 g pro Jahr</b> Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = <b>73 g pro Jahr</b> Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g * 365 Tage = <b>9,125 g pro Jahr</b>
<p><sup>a</sup> Laut Fachinformation ist DRV/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Patienten indiziert, sofern sie keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (Darunavir-RAM) und &lt;100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl von <math>\geq 100 \times 10^6</math> Zellen/l besitzen [1]</p> <p><sup>b</sup> Laut Fachinformation sind Rilpivirin und Rilpivirin-haltige Ein-Tabletten-Regime nur indiziert bei Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml [2, 3]</p> <p><sup>c</sup> Aufgrund Leitlinienempfehlung, klinischer Praxis und Vorgehen des G-BA werden, wo verfügbar, zusätzlich auch fixe Wirkstoffkombinationen und Ein-Tabletten-Regime dargestellt. (s. Abschnitt 3.3.1)</p> <p><sup>d</sup> Laut Fachinformation sollte Dolutegravir bei erwachsenen Patienten zweimal täglich eingenommen werden, wenn es gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/ Ritonavir oder Rifampicin) angewendet wird [4].</p> <p><sup>e</sup> Darstellung einer Auswahl: repräsentative Auswahl gemäß den in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Kriterien sowie gemäß dem Vorgehen des G-BA</p> <p><sup>f</sup> Laut Fachinformation ist Darunavir in der Wirkstärke 600 mg insbesondere für mehrfach vorbehandelte Erwachsene geeignet [5].</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure (engl. ribonucleic acid); HLA-B: Human Leukocyte Antigen-B; CCR5: CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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).*

Der Jahresdurchschnittsverbrauch in Tabelle 3-15 wird mittels Fachinformation der genannten Arzneimittel sowie den Angaben der amtlichen Fassung des ATC-Index zu den DDD-Angaben für das Jahr 2017 berechnet [24]. Grundsätzlich wird bei Arzneimitteln, bei denen keine amtliche DDD (engl. daily defined dose) zur Verfügung steht, der Jahresdurchschnittsverbrauch auf Basis der Fachinformation berechnet und für die folgende Kostenberechnung herangezogen.

### **Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid**

DRV/COBI/FTC/TAF wird zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei antiretroviral nicht-vorbehandelten oder antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) eingesetzt.

Das Dosierungsschema, die einmal tägliche Gabe, ist der Fachinformation von DRV/COBI/FTC/TAF entnommen [1]. Zum gegebenen Zeitpunkt liegt noch keine vom DIMDI vergebene

DDD für DRV/COBI/FTC/TAF vor, so dass diese anhand der Fachinformation von DRV/COBI/FTC/TAF vorgeschriebenen Dosierungsschemas berechnet wird.

DRV/COBI/FTC/TAF wird einmal täglich gegeben. Daraus ergeben sich 365 Gaben pro Jahr. Es ist ein Ein-Tabletten-Regime und beinhaltet folgende Wirkstoffe und entsprechende Mengen: Darunavir 800 mg/Cobicistat 150 mg/Emtricitabin 200 mg/Tenofoviralfenamid 10 mg.

Die rechnerische DDD liegt folglich bei Darunavir 0,8 g, Cobicistat 0,15 g, Emtricitabin 0,2 g und Tenofoviralfenamid 0,01 g.

### **Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil**

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wird in den in Tabelle 3-15 genannten Kombinationen mit anderen Arzneimittel einmal täglich angewendet. Für beide Wirkstoffe liegt eine amtliche DDD vor (Emtricitabin 0,2 g; Tenofovirdisoproxil 0,245 g), die jeweils entsprechend in die Berechnung eingegangen ist.

### **Emtricitabin/Tenofoviralfenamid**

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wird in den in Tabelle 3-15 genannten Kombinationen mit anderen Arzneimittel einmal täglich angewendet. Für beide Wirkstoffe liegt insofern eine amtliche DDD vor, als dass vom DIMDI eine Standarddosierung vorgeschrieben wird.

Bei Betrachtung jeder einzelnen Kombinationstherapie in Tabelle 3-15, die auch die Wirkstoffe Emtricitabin/Tenofoviralfenamid enthält, bleibt die angegebene DDD von Emtricitabin konstant bei 0,2 g, jedoch variiert die angegebene DDD von Tenofoviralfenamid zwischen 0,01 g und 0,025 mg.

Nach der Fachinformation [10] ist Emtricitabin/Tenofoviralfenamid sowohl mit der Wirkstärke Emtricitabin 200 mg/Tenofoviralfenamid 10 mg als auch mit der Wirkstärke Emtricitabin 200 mg/Tenofoviralfenamid 25 mg verfügbar. Die Dosierung wird in Abhängigkeit vom dritten Wirkstoff der Kombinationstherapie festgelegt. Dies wirkt sich wie folgt aus:

Anwendung der Dosierung 10 mg: Darunavir

Anwendung der Dosierung 25 mg: Dolutegravir, Raltegravir, Rilpivirin, Maraviroc

Darüber hinaus ist das Ein-Tabletten-Regime Emtricitabin/Tenofoviralfenamid/Elvitegravir/Cobicistat zugelassen mit der Wirkstärke Tenofoviralfenamid 10 mg

Insofern errechnet sich die DDD von Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in Abhängigkeit von dem Kombinationspartner aus den entsprechenden Fachinformationen.

### **Abacavir/Lamivudin**

Abacavir/Lamivudin wird in den in Tabelle 3-15 genannten Kombinationen mit anderen Arzneimittel einmal täglich angewendet. Für beide Wirkstoffe liegt eine amtliche DDD vor

(Abacavir 0,6 g/ Lamivudin 0,3 g), die jeweils entsprechend in die Berechnung eingegangen ist.

### **Rilpivirin**

Rilpivirin wird in den in Tabelle 3-15 genannten Kombinationen mit anderen Arzneimittel einmal täglich angewendet. Für Rilpivirin liegt eine amtliche DDD vor (25 mg), die jeweils entsprechend in die Berechnung eingegangen ist.

### **Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil**

Das Ein-Tabletten-Regime Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil wird einmal täglich angewendet. Für die fixe Wirkstoffkombination liegt insofern eine amtliche DDD vor, als dass vom DIMDI eine Standarddosierung vorgeschrieben wird. Nach Abgleich mit der Fachinformation [13] sind folgende DDD in die Berechnung eingegangen:

Rilpivirin 25 mg (entspricht auch der amtlichen DDD für die Einzeltablette)

Emtricitabin 0,2 g (entspricht auch der amtlichen DDD für die Einzeltablette)

Tenofoviridisoproxil 0,245 g (entspricht auch der amtlichen DDD für die Einzeltablette)

### **Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid**

Das Ein-Tabletten-Regime Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid wird einmal täglich angewendet. Für die Fixkombination liegt insofern eine amtliche DDD vor, als dass vom DIMDI eine Standarddosierung vorgeschrieben wird. Nach Abgleich mit der Fachinformation [3] sind folgende DDD in die Berechnung eingegangen:

Rilpivirin 25 mg (entspricht auch der amtlichen DDD für die Einzeltablette)

Emtricitabin 0,2 g (entspricht auch der amtlichen DDD für die Einzeltablette)

Tenofoviralfenamid 0,25 g (eine amtliche DDD für den Einzelwirkstoff ist nicht vorhanden; s.o. Erläuterungen zu Emtricitabin/Tenofoviralfenamid)

### **Dolutegravir**

Dolutegravir wird in den in Tabelle 3-15 genannten Kombinationen mit anderen Arzneimittel einmal täglich angewendet. Für Dolutegravir liegt eine amtliche DDD vor (50 mg), die jeweils entsprechend in die Berechnung eingegangen ist.

### **Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin**

Das Ein-Tabletten-Regime Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin wird einmal täglich angewendet. Für das Ein-Tabletten-Regime liegt insofern eine amtliche DDD vor, als dass vom DIMDI eine

Standarddosierung vorgeschrieben wird. Nach Abgleich mit der Fachinformation [14] sind folgende DDD in die Berechnung eingegangen:

Dolutegravir: 50 mg (entspricht auch der amtlichen DDD für die Einzeltablette)

Abacavir: 0,6 g (entspricht auch der amtlichen DDD für die Einzeltablette)

Lamivudin: 0,3 g (entspricht auch der amtlichen DDD für die Einzeltablette)

### **Darunavir + Ritonavir**

Darunavir wird in den in Tabelle 3-15 genannten Kombinationen laut der Fachinformation [5] mit anderen Arzneimittel zweimal täglich angewendet, d.h.  $600 \text{ mg} \cdot 2 = 1200 \text{ mg}$ . Für Darunavir liegt eine amtliche DDD vor (1,2 g), die jeweils entsprechend in die Berechnung eingegangen ist.

Nach der Fachinformation muss Darunavir mit Ritonavir zusammen angewendet werden. Ritonavir 100 mg wird in dieser Kombination ebenfalls zweimal täglich angewendet. Für Ritonavir liegt als Einzelsubstanz die allgemeine, nicht für die HIV Therapie ausgewiesene, amtliche DDD vor von 1,2 g. Um eine möglichst realistische DDD für Ritonavir im Anwendungsgebiet der HIV herleiten zu können, wird die Fachinformation [23] hinzugezogen. Auf Basis dessen wird eine DDD von 0,2 g ermittelt ( $2 \cdot 100 \text{ mg}$  pro Tag) und in die Berechnung aufgenommen.

### **Maraviroc**

Maraviroc wird in den in Tabelle 3-15 genannten Kombinationen mit anderen Arzneimittel zweimal täglich angewendet. Für Maraviroc liegt eine amtliche DDD mit 0,6 g vor, die auch nach Fachinformation [22] mit der zweimal täglichen Gabe von 300 mg ( $2 \cdot 300 \text{ mg} = 0,6 \text{ g}$  pro Tag) zu begründen ist.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	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>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
DRV/ COBI/ FTC/ TAF <sup>d</sup>	SYMTUZA <sup>®</sup> (Darunavir 800 mg / Cobicistat 150 mg / Emtricitabin 200 mg / Tenofoviralfenamid 10 mg) Filmtablette 30 Stück/ N2 <b>1.375,00 €</b>	<b>1.297,71 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ; 75,52 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>		
<i>Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene</i>		
Rilpivirin <sup>e</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Edurant <sup>®</sup> (Rilpivirin 25 mg) Filmtablette 30 Stück/N2 <b>374,22 €</b>  +  Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil AL 200/245mg FTA <sup>®</sup> (Emtricitabin 200 mg/ Tenofoviridisoproxil 245 mg) Filmtabletten 3x30 Stück/ N3 <b>1.788,87 €</b>	<b>372,45 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]     <b>1.561,07 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ; 84,76 € <sup>b</sup> ; 141,27 € <sup>c</sup> ]
oder <sup>f</sup> : Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil <sup>e</sup>	Eviplera <sup>®</sup> (Rilpivirin 200 mg / Emtricitabin 25 mg / Tenofoviridisoproxil 245 mg) Filmtabletten 3x30 Stück/ N3 <b>3.609,40 €</b>	<b>3.404,77 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ; 202,86 € <sup>b</sup> ]

Rilpivirin <sup>e</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	<p>Edurant<sup>®</sup> (Rilpivirin 25 mg) Filmtablette 30 Stück/N2 <b>374,22 €</b></p> <p>+</p> <p>Descovy<sup>®</sup> (Emtricitabin 200 mg / Tenofoviralfenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>1.928,97 €</b></p>	<p><b>372,45 €</b> [1,77 €<sup>a</sup>]</p> <p><b>1.927,20 €</b> [1,77 €<sup>a</sup>]</p>
oder <sup>f</sup> : Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>e</sup>	<p>Odefsey<sup>®</sup> (Rilpivirin 200 mg / Emtricitabin 25 mg / Tenofoviralfenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>3.524,71 €</b></p>	<p><b>3.324,92 €</b> [1,77 €<sup>a</sup>; 198,02 €<sup>b</sup>]</p>
Rilpivirin <sup>e</sup> + Abacavir/ Lamivudin	<p>Edurant<sup>®</sup> (Rilpivirin 25 mg) Filmtablette 30 Stück/ N2 <b>374,22 €</b></p> <p>+</p> <p>Abacavir/Lamivudin beta<sup>®</sup> (Abacavir 600 mg / Lamivudin 300 mg) Filmtabletten 3x30 Stück/N3 <b>1.739,96 €</b></p>	<p><b>372,45 €</b> [1,77 €<sup>a</sup>]</p> <p><b>1.655,82 €</b> [1,77 €<sup>a</sup>; 82,37 €<sup>b</sup>]</p>

Dolutegravir <sup>g</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	<p>Tivicay<sup>®</sup> (Dolutegravir 50 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>2.134,88 €</b></p> <p>+</p> <p>Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil AL 200/245mg FTA<sup>®</sup> (Emtricitabin 200 mg / Tenofoviridisoproxil 245 mg) Filmtabletten 3x30 Stück/N3 <b>1.788,87 €</b></p>	<p><b>2.133,11 €</b> [1,77 €<sup>a</sup>]</p> <p><b>1.561,07 €</b> [1,77 €<sup>a</sup>; 84,76 €<sup>b</sup>; 141,27 €<sup>c</sup>]</p>
Dolutegravir <sup>g</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid	<p>Tivicay<sup>®</sup> (Dolutegravir 50 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>2.134,88 €</b></p> <p>+</p> <p>Descovy<sup>®</sup> (Emtricitabin 200 mg / Tenofoviralafenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>1.928,97 €</b></p>	<p><b>2.133,11 €</b> [1,77 €<sup>a</sup>]</p> <p><b>1.927,20 €</b> [1,77 €<sup>a</sup>]</p>

Dolutegravir <sup>g</sup> + Abacavir/ Lamivudin	Tivicay <sup>®</sup> (Dolutegravir 50 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>2.134,88 €</b>  +  Abacavir / Lamivudin beta <sup>®</sup> (Abacavir 600 mg/ Lamivudin 300 mg) Filmtabletten 3x30 Stück/N3 <b>1.739,96 €</b>	<b>2.133,11 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]  <b>1.655,82 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ; 82,37 € <sup>b</sup> ]
oder <sup>f</sup> : Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Triumeq <sup>®</sup> (Dolutegravir 50 mg / Abacavir 600 mg / Lamivudin 300 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>3.532,18 €</b>	<b>3.530,41 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]
<i>Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</i>		
Rilpivirin <sup>e</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Edurant <sup>®</sup> (Rilpivirin 25 mg) Filmtablette 30 Stück/N2 <b>374,22 €</b>  +  Descovy <sup>®</sup> (Emtricitabin 200 mg / Tenofoviralfenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>1.928,97 €</b>	<b>372,45 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]  <b>1.927,20 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]
oder <sup>f</sup> : Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>e</sup>	Odefsey <sup>®</sup> (Rilpivirin 200 mg/Emtricitabin 25 mg/ Tenofoviralfenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/ N3 <b>3.524,71 €</b>	<b>3.324,92 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ; 198,02 € <sup>b</sup> ]

Rilpivirin <sup>e</sup> + Abacavir/ Lamivudin	<p>Edurant<sup>®</sup> (Rilpivirin 25 mg) Filmtablette 30 Stück/N2 <b>374,22 €</b></p> <p>+</p> <p>Abacavir / Lamivudin beta<sup>®</sup> (Abacavir 600 mg / Lamivudin 300 mg) Filmtabletten 3x30 Stück/N3 <b>1.739,96 €</b></p>	<p><b>372,45 €</b> [1,77 €<sup>a</sup>]</p> <p><b>1.655,82 €</b> [1,77 €<sup>a</sup>; 82,37 €<sup>b</sup>]</p>
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	<p>Tivicay<sup>®</sup> (Dolutegravir 50 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>2.134,88 €</b></p> <p>+</p> <p>Descovy<sup>®</sup> (Emtricitabin 200 mg / Tenofoviralfenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>1.928,97 €</b></p>	<p><b>2.133,11 €</b> [1,77 €<sup>a</sup>]</p> <p><b>1.927,20 €</b> [1,77 €<sup>a</sup>]</p>

Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Tivicay® (Dolutegravir 50 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>2.134,88 €</b>	<b>2.133,11 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]
	+ Abacavir / Lamivudin beta® (Abacavir 600 mg / Lamivudin 300 mg) Filmtabletten 3x30 Stück/N3 <b>1.739,96 €</b>	<b>1.655,82 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> , 82,37 € <sup>b</sup> ]
oder <sup>f</sup> : Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Triumeq® (Dolutegravir 50 mg / Abacavir 600 mg / Lamivudin 300 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>3.532,18 €</b>	<b>3.530,41 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation (Darstellung einer Auswahl<sup>h</sup>)</b>		
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>		
Darunavir <sup>i</sup> + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Prezista® (Darunavir 600 mg) Filmtablette 60 Stück <b>930,88 €</b>	<b>878,18 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ; 50,93 € <sup>b</sup> ]
	+ Norvir® (Ritonavir 100 mg) Filmtablette 90 Stück, N3 <b>169,94 €</b>	<b>159,37 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ; 8,80 € <sup>b</sup> ]
	+ Descovy® (Emtricitabin 200 mg / Tenofoviralfenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>1.928,97 €</b>	<b>1.927,20 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>e</sup>	Odefsey® (Rilpivirin 200 mg / Emtricitabin 25 mg / Tenofoviralfenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>3.524,71 €</b>	<b>3.324,92 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ; 198,02 € <sup>b</sup> ]

Dolutegravir <sup>®</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Tivicay <sup>®</sup> (Dolutegravir 50 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>2.134,88 €</b>  +  Descovy <sup>®</sup> (Emtricitabin 200 mg / Tenofoviralfenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>1.928,97 €</b>	<b>2.133,11 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]          <b>1.927,20 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Celsentri <sup>®</sup> (Maraviroc 300 mg) Filmtablette 60 Stück <b>1.073,- €</b>  +  Descovy <sup>®</sup> (Emtricitabin 200 mg / Tenofoviralfenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>1.928,97 €</b>	<b>1.012,43 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ; 58,80 € <sup>b</sup> ]          <b>1.927,20 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]
<i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</i>		
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Prezista <sup>®</sup> (Darunavir 600 mg) Filmtablette 60 Stück <b>930,88 €</b> + Norvir <sup>®</sup> (Ritonavir 100 mg) Filmtablette 90 Stück/N3 <b>169,94 €</b> + Descovy <sup>®</sup> (Emtricitabin 200 mg / Tenofoviralfenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>1.928,97 €</b>	<b>878,18 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ; 50,93 € <sup>b</sup> ]          <b>159,37 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ; 8,80 € <sup>b</sup> ]          <b>1.927,20 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]

Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>e</sup>	Odefsey® (Rilpivirin 200 mg / Emtricitabin 25 mg / Tenofoviralfenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>3.524,71 €</b>	<b>3.324,92 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ; 198,02 € <sup>b</sup> ]
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Tivicay® (Dolutegravir 50 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>2.134,88 €</b>  +  Descovy® (Emtricitabin 200 mg / Tenofoviralfenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>1.928,97 €</b>	<b>2.133,11 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]  <b>1.927,20 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Celsentri® (Maraviroc 300 mg) Filmtablette 60 Stück <b>1.073,- €</b>  +  Descovy® (Emtricitabin 200 mg / Tenofoviralfenamid 25 mg) Filmtablette 3x30 Stück/N3 <b>1.928,97 €</b>	<b>1.012,43 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ; 58,80 € <sup>b</sup> ]  <b>1.927,20 €</b> [1,77 € <sup>a</sup> ]

<sup>a</sup> Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €)

<sup>b</sup> Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V

<sup>c</sup> Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V

<sup>d</sup> Laut Fachinformation ist DRV/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Patienten indiziert, sofern sie keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (Darunavir-RAM) und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l besitzen [1].

<sup>e</sup> Laut Fachinformation sind Rilpivirin und Rilpivirin-haltige Ein-Tabletten-Regime nur indiziert bei Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml [2, 3].

<sup>f</sup> Aufgrund Leitlinienempfehlung, klinischer Praxis und Vorgehen des G-BA werden, wo verfügbar, zusätzlich auch fixe Wirkstoffkombinationen und Ein-Tabletten-Regime dargestellt. (s. Abschnitt 3.3.1)

<sup>g</sup> Laut Fachinformation sollte Dolutegravir bei erwachsenen Patienten zweimal täglich eingenommen werden, wenn es gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/ Ritonavir oder Rifampicin) angewendet wird[4].

<sup>h</sup> Darstellung einer Auswahl: repräsentative Auswahl gemäß den in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Kriterien sowie gemäß dem Vorgehen des G-BA

<sup>i</sup> Laut Fachinformation ist Darunavir in der Wirkstärke 600 mg insbesondere für mehrfach vorbehandelte Erwachsene geeignet [5].

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure; HLA-B: Human Leukocyte Antigen-B; CCR5: CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 €, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V und ggf. den Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V. Die Preise basieren auf dem Lauertaxenstand vom 01.08.2017. Es wurde jeweils die wirtschaftlichste Packung angegeben [25].

### **Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid**

DRV/COBI/FTC/TAF gibt es in einer Packung mit 30 Tabletten auf dem deutschen Markt mit einem Apothekenverkaufspreis (AVP) von 1.375,00 €. Nach Abzug des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 75,52 € und des Apothekenrabatts nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € vom AVP ergeben sich Kosten in Höhe von 1.297,71 € pro Packung (bzw. 43,26 € pro Tablette).

Durch die Verfügbarkeit des neuen Ein-Tabletten-Regimes DRV/COBI/FTC/TAF entstehen der GKV tatsächlich geringere Kosten. DRV/COBI/FTC/TAF erschließt keine neue Patientengruppe, sondern substituiert andere Therapieoptionen, auf die Patienten eingestellt werden würden oder bereits wurden. Das Ein-Tabletten-Regime ist günstiger, als eine Kombination der bisher auf dem Markt verfügbaren einzelnen Substanzen Darunavir +Cobicistat +Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. Summiert man die einzelnen Substanzen auf, würde dies Kosten in Höhe von 1.342,57 € Netto AVP (Darunavir 636,69 € + Cobicistat 53,14 € + Emtricitabin/Tenofoviralafenamid 652,74 €) pro Packung für die GKV bedeuten. DRV/COBI/FTC/TAF bietet also eine deutlich kostengünstigere Therapiealternative an, in Kombination mit den beschriebenen Vorteilen für den Patienten.

### **Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil**

Die Tablette Emtricitabin (200 mg) / Tenofovirdisoproxil (245 mg) ist in den Packungsgrößen mit 30 und mit 3x30 Tabletten verfügbar. Die wirtschaftlichste Packung für 30 Tabletten wird von der Firma Hexal angeboten, die wirtschaftlichste Packung für 90 Tabletten wird von der Firma Aliud Pharma angeboten. Nach Abzug der genannten Rabatte in Tabelle 3-17 ist die 3x30er Packung die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 17,34 € pro Tablette und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-17: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil-Tabletten

Packung	Packungsgröße	AVP/Packung	Netto-AVP	Netto-AVP/Tablette
200 mg/ 245 mg	30	616,93 €	538,47 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 28,46 € <sup>b</sup> ; 47,93 € <sup>c</sup> ]	17,95 €
	3x30	1.788,87 €	1.561,07 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 84,76 € <sup>b</sup> ; 141,27 € <sup>c</sup> ]	<b>17,34 €</b>
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) b: Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V c: Generikaabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm				

### Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid ist sowohl in der Wirkstärke 200 mg/10 mg als auch in der Wirkstärke 200 mg/25 mg, jeweils in den Packungsgrößen mit 30 und mit 3x30 Tabletten verfügbar. Die beiden Wirkstärken sind in beiden Packungsgrößen jeweils preisgleich. Im Folgenden wird exemplarisch daher nur die Wirkstärke 200 mg/10 mg dargestellt. Von dem AVP wird lediglich der Apothekenrabatt abgezogen, da der Herstellerabschlag bereits im Erstattungsbetrag abgelöst wurde. Wie in Tabelle 3-18 dargestellt, ist die 3x30er Packung die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 21,41 € pro Tablette und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-18: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Emtricitabin/Tenofoviralafenamid-Tabletten

Packung	Packungsgröße	AVP/Packung	Netto-AVP	Netto-AVP/Tablette
200 mg/ 10 mg	30	654,51 €	652,74 € [1,77 € <sup>a</sup> ]	21,76 €
	3x30	1.928,97 €	1.927,20 € [1,77 € <sup>a</sup> ]	<b>21,41 €</b>
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm				

### Abacavir/Lamivudin

Abacavir (600 mg) / Lamivudin (300 mg) ist in 3 unterschiedlichen Packungsgrößen verfügbar. Nach Abzug der genannten Rabatte in Tabelle 3-19 ist die 90er Packung die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 18,40 € pro Tablette und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-19: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Abacavir/Lamivudin-Tabletten

Packung	Packungsgröße	AVP/Packung	Netto-AVP	Netto-AVP/Tablette
600 mg/ 300 mg	30	586,73 €	557,64 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 27,32 € <sup>b</sup> ]	18,59 €
	60	1.317,04 €	1.253,29 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 61,98 € <sup>b</sup> ]	20,89 €
	90	1.739,96 €	1.655,82 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 82,37 € <sup>b</sup> ]	<b>18,40 €</b>
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) b: Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm				

### Rilpivirin

Rilpivirin ist in der Wirkstärke 25 mg in einer Packung mit 30 Tabletten mit einem AVP von 374,22 € verfügbar. Vom AVP wird bei Rilpivirin lediglich der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € abgezogen. Daraus ergeben sich Kosten in Höhe von 372,45 € pro Packung (bzw. 12,42 € pro Tablette).

### Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Die Tablette Emtricitabin (200 mg) / Rilpivirin (25 mg) / Tenofovirdisoproxil (245 mg) ist in den Packungsgrößen mit 30 und mit 3x30 Tabletten verfügbar. Nach Abzug der genannten Rabatte in Tabelle 3-20 ist die 3x30er Packung die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 37,83 € pro Tablette und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-20: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Packung	Packungsgröße	AVP/Packung	Netto-AVP	Netto-AVP/Tablette
200 mg/ 25 mg/ 245 mg	30	1.232,30 €	1.162,91 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 67,62 € <sup>b</sup> ]	38,76 €
	3x30	3.609,40 €	3.404,77 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 202,86 € <sup>b</sup> ]	<b>37,83 €</b>
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) b: Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm				

### Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid

Die Tablette Emtricitabin (200 mg) / Rilpivirin (25 mg) / Tenofoviralafenamid (25 mg) ist in den Packungsgrößen mit 30 und mit 3x30 Tabletten verfügbar. Nach Abzug der genannten Rabatte in Tabelle 3-21 ist die 3x30er Packung die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in

Höhe von 36,94 € pro Tablette und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-21: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid

Packung	Packungsgröße	AVP/Packung	Netto-AVP	Netto-AVP/Tablette
200 mg/ 25 mg/ 25 mg	30	1.203,19 €	1.135,41 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 66,01 € <sup>b</sup> ]	37,85 €
	3x30	3.524,71 €	3.324,92 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 198,02 € <sup>b</sup> ]	<b>36,94 €</b>
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) b: Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm				

### Dolutegravir

Dolutegravir ist in den Wirkstärken 10 mg, 25 mg und 50 mg verfügbar. Für alle Wirkstärken steht jeweils eine Packung mit 30 Tabletten zur Verfügung; für die höchste Dosierung, mit 50 mg, gibt es zusätzlich noch eine Packung mit 90 Tabletten. Im Folgenden wird auf die Wirkstärke 50 mg zurückgegriffen, da dies die relevante Wirkstärke für die hier relevante Patientengruppe ist [4]. Von dem AVP wird lediglich der Apothekenrabatt abgezogen, da der Herstellerabschlag bereits im Erstattungsbetrag abgelöst wurde. Wie in Tabelle 3-22 dargestellt, ist die 3x30er Packung die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 23,70 € pro Tablette und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-22: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Dolutegravir-Tabletten

Packung	Packungsgröße	AVP/Packung	Netto-AVP	Netto-AVP/Tablette
50 mg	30	725,33 €	723,56 € [1,77 € <sup>a</sup> ]	24,12 €
	90	2.134,88 €	2.133,11 € [1,77 € <sup>a</sup> ]	<b>23,70 €</b>
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm				

### Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin

Die Tablette Dolutegravir (50 mg) / Abacavir (600 mg) / Lamivudin (300 mg) ist in den Packungsgrößen mit 30 und mit 90 Tabletten verfügbar. Von dem AVP wird lediglich der Apothekenrabatt abgezogen, da der Herstellerabschlag bereits im Erstattungsbetrag abgelöst wurde. Wie in Tabelle 3-23 dargestellt, ist die 90er Packung die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 39,23 € pro Tablette und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-23: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil

Packung	Packungsgröße	AVP/Packung	Netto-AVP	Netto-AVP/Tablette
50 mg/	30	1.205,76 €	1.203,99 € [1,77 € <sup>a</sup> ]	40,13 €
600 mg/ 300 mg	90	3.532,18 €	3.530,41 € [1,77 € <sup>a</sup> ]	<b>39,23 €</b>
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm				

### Darunavir

Darunavir ist in mehreren Wirkstärken verfügbar. Vor dem Hintergrund, dass Darunavir als zVT bei den therapieerfahrenen Patienten aufgeführt wird, ist bei der Eignungsprüfung einer Wirkstärke die entsprechende Zulassung für diese Patientengruppe zu beachten. Wie bereits in Abschnitt 3.3.1 ausgeführt, ist die Wirkstärke 600 mg insbesondere für therapieerfahrene Patienten geeignet [5] und wird daher im Folgenden abgebildet.

Darunavir (600 mg) gibt es in einer Packung mit 60 Tabletten mit einem Apothekenverkaufspreis (AVP) von 930,88 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € und des Herstellerabschlags nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 50,93 € ergeben sich Kosten in Höhe von 878,18 € pro Packung (bzw. 14,64 € pro Tablette).

Darunavir 600 mg ist nach der Fachinformation [5] immer mit niedrig dosiertem Ritonavir zu geben.

### Ritonavir

Ritonavir (100 mg) ist als Filmpille in den Packungsgrößen mit 30 und 90 Tabletten verfügbar. Nach Abzug der genannten Rabatte in Tabelle 3-24 ist die 90er Packung die wirtschaftlichste mit Kosten für die GKV in Höhe von 1,77 € pro Tablette und wird aus diesem Grund für die weiteren Berechnungen herangezogen.

Tabelle 3-24: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Ritonavir-Tabletten

Packung	Packungsgröße	AVP/Packung	Netto-AVP	Netto-AVP/Tablette
100 mg	30	63,97 €	59,27 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 2,93 € <sup>b</sup> ]	1,98 €
	90	169,94 €	159,37 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 8,80 € <sup>b</sup> ]	<b>1,77 €</b>
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) b: Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm				

**Maraviroc**

Maraviroc ist sowohl in der Wirkstärke 150 mg als auch in der Wirkstärke 300 mg, jeweils in einer Packungsgröße mit 60 Tabletten verfügbar. Die beiden Wirkstärken sind jeweils preisgleich und führen nach Abzug der genannten Rabatte in Tabelle 3-25 zu Kosten für die GKV in Höhe von 16,87 € pro Tablette. Im Folgenden wird auf die Wirkstärke 300 mg zurückgegriffen, da dies die Mindestwirkstärke für die hier relevante Patientenpopulation ist [22].

Tabelle 3-25: Bestimmung der wirtschaftlichen Packungsgröße für Maraviroc-Tabletten

Packung	Packungsgröße	AVP/Packung	Netto-AVP	Netto-AVP/Tablette
150 mg	60	1.073,00 €	1.012,43 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 58,80 € <sup>b</sup> ]	16,87 €
300 mg	60	1.073,00 €	1012,43 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 58,80 € <sup>b</sup> ]	16,87 €
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €) b: Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V AVP: Apothekenverkaufspreis; mg: Milligramm				

### 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.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
DRV/ COBI/ FTC/ TAF <sup>a</sup>	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>				
<i>Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene</i>				
Rilpivirin <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil  oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine		
Rilpivirin <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid  oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine		

Rilpivirin <sup>b</sup> + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<u>Abacavir:</u> Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA- B*5701 – Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1 Folgejahre: 0
Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine		
Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine		
Dolutegravir <sup>d</sup> + Abacavir/ Lamivudin oder <sup>c</sup> : Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<u>Abacavir:</u> Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA- B*5701 – Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1 Folgejahre: 0
<i>Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</i>				
Rilpivirin <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid  oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine		
Rilpivirin <sup>b</sup> + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	<u>Abacavir:</u> Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA- B*5701 – Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1 Folgejahre: 0
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine		
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin  oder <sup>c</sup> :  Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	<u>Abacavir:</u> Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA- B*5701 – Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1 Folgejahre: 0

<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation (Darstellung einer Auswahl<sup>e</sup>)</b>				
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>				
Darunavir <sup>f</sup> + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Keine		
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Keine		
Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Keine		
Maraviroc + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<u>Maraviroc</u> : Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1 Folgejahre: 0
<i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</i>				
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Keine		
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Keine		
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Keine		

Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV- 1-Infektion und <100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml	<u>Maraviroc:</u> Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor- Antagonisten (EBM 32821)		
<p><sup>a</sup> Laut Fachinformation ist DRV/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Patienten indiziert, sofern sie keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (Darunavir-RAM) und &lt;100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl von <math>\geq 100 \times 10^6</math> Zellen/l besitzen [1].</p> <p><sup>b</sup> Laut Fachinformation sind Rilpivirin und Rilpivirin-haltige Ein-Tabletten-Regime nur indiziert bei Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml [2, 3].</p> <p><sup>c</sup> Aufgrund Leitlinienempfehlung, klinischer Praxis und Vorgehen des G-BA werden, wo verfügbar, zusätzlich auch fixe Wirkstoffkombinationen und Ein-Tabletten-Regime dargestellt. (s. Abschnitt 3.3.1)</p> <p><sup>d</sup> Laut Fachinformation sollte Dolutegravir bei erwachsenen Patienten zweimal täglich eingenommen werden, wenn es gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/ Ritonavir oder Rifampicin) angewendet wird [4].</p> <p><sup>e</sup> Darstellung einer Auswahl: repräsentative Auswahl gemäß den in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Kriterien sowie gemäß dem Vorgehen des G-BA</p> <p><sup>f</sup> Laut Fachinformation ist Darunavir in der Wirkstärke 600 mg insbesondere für mehrfach vorbehandelte Erwachsene geeignet [5].</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure; HLA-B: Human Leukocyte Antigen-B; CCR5: CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Es besteht breiter Konsens in der ärztlichen Fachschaft, dass vor jedem Behandlungsbeginn einer ART ein Resistenztest durchzuführen ist. Ohne die Berücksichtigung von Primärresistenzen ist die Effektivität der Therapie reduziert [6]. In einigen Fachinformationen der zVT bzw. auch in der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels, wird dieser Resistenztest explizit zwar als „soll“ (nicht als „muss“) empfohlen, in vielen Fachinformationen der zVT wird der Resistenztest allerdings gar nicht erwähnt. Da der Resistenztest aber unabhängig von den Vorgaben in der Fachinformation durchzuführen ist und in der Praxis auch durchgeführt wird, stellt dieser keinen regelhaften Unterschied bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zVT dar. Vor diesem Hintergrund werden die Resistenztests im Weiteren nicht explizit aufgeführt.

Bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels DRV/COBI/FTC/TAF und der zVT entstehen entsprechend der jeweiligen Fachinformationen allerdings regelhaft folgende zusätzliche GKV-Kosten:

### **Abacavir**

Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte jeder Patient mit einer HIV-Infektion auf das Vorhandensein des HLA-B\*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B\*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden [11].

**Maraviroc**

Vor Beginn der Einnahme von Maraviroc muss durch eine ausreichend validierte und empfindliche Bestimmungsmethode anhand einer frisch entnommenen Blutprobe nachgewiesen werden, dass ausschließlich CCR5-tropes HIV-1 vorliegt und kein CXCR4-tropes oder dual-/gemischt-tropes Virus nachgewiesen wurde. Dies wird regelhaft mit der aufgeführten Genotypischen Untersuchung vorgenommen [22].

Bei der Behandlung mit allen weiteren aufgeführten Arzneimittel entstehen nach den Fachinformationen keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Kosten an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-26 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 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701 – Allels (EBM 32935)	76,70 €
Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	260,00 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Vor der Anwendung von Maraviroc ist ein genotypischer Test notwendig. Die anfallenden Kosten sind dem einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zu entnehmen [26].

Vor der Anwendung von Abacavir/Lamivudin ist eine Überprüfung des Vorhandenseins des HLA-B\*5701 Allels notwendig. Die anfallenden Kosten sind dem einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung zu entnehmen [27].

Geben Sie in Tabelle 3-28 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (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 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
DRV/COBI/FTC/TAF <sup>a</sup>	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1 Infektion	Keine		
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>				
<i>Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene</i>				
Rilpivirin <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil  oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine		
Rilpivirin <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofovir-alafenamid  oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovir-alafenamid <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine		

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

Rilpivirin <sup>b</sup> + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<u>Abacavir:</u> Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701 – Allels (EBM 32935)	Erste Jahr: 76,70 €  Folgejahre: 0,00 €	<u>Erste Jahr:</u> 76,70 € * 9.066 = <b>695.362,20 €</b>  <u>Folgejahre:</u> 0,00 €
Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine		
Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine		
Dolutegravir <sup>d</sup> + Abacavir/Lamivudin  oder <sup>c</sup> :  Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	<u>Abacavir:</u> Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701 – Allels (EBM 32935)	Erste Jahr: 76,70 €  Folgejahre: 0,00 €	<u>Erste Jahr:</u> 76,70 € * 9.066 = <b>695.362,20 €</b>  <u>Folgejahre:</u> 0,00 €
<i>Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</i>				
Rilpivirin <sup>b</sup> + Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid  oder <sup>c</sup> :  Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovir-alafenami d <sup>b</sup>	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körper- gewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1 Infektion	Keine		
Rilpivirin <sup>b</sup> + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körper- gewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1 Infektion	<u>Abacavir:</u> Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701 – Allels (EBM 32935)	Erste Jahr: 76,70 €  Folgejahre: 0,00 €	<u>Erste Jahr:</u> 76,70 €*16 = <b>1.227,20 €</b>  <u>Folgejahre:</u> 0,00 €
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körper- gewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1 Infektion	Keine		

Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin  oder <sup>c</sup> :  Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körper- gewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	<u>Abacavir</u> : Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701 – Allels (EBM 32935)	Erste Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	<u>Erste Jahr</u> : 76,70 €*16 = <b>1.227,20 €</b>  <u>Folgejahre</u> : 0,00 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation (Darstellung einer Auswahl<sup>e</sup>)</b>				
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>				
Darunavir <sup>f</sup> + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml	Keine		
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml	Keine		
Dolutegravir <sup>d</sup> + Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml	Keine		
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml	<u>Maraviroc</u> : Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor- Antagonisten (EBM 32821)	Erste Jahr: 260,- €  Folgejahr: 0,- €	<u>Erste Jahr</u> : 260,00 € * 57.931 = <b>15.062.060,00 €</b>  <u>Folgejahre</u> : 0,00 €
<i>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</i>				
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körper- gewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV- 1-RNA-Kopien/ml	Keine		

Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid <sup>b</sup>	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Keine		
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	Keine		
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<u>Maraviroc:</u> Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)		<u>Erste Jahr:</u> 260,00 € * 146 = <b>37.960 €</b>  <u>Folgejahre:</u> 0,00 €

<sup>a</sup> Laut Fachinformation ist DRV/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Patienten indiziert, sofern sie keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (Darunavir-RAM) und <100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l besitzen [1].

<sup>b</sup> Laut Fachinformation sind Rilpivirin und Rilpivirin-haltige Ein-Tabletten-Regime nur indiziert bei Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml [2, 3]

<sup>c</sup> Aufgrund Leitlinienempfehlung, klinischer Praxis und Vorgehen des G-BA werden, wo verfügbar, zusätzlich auch fixe Wirkstoffkombinationen und Ein-Tabletten-Regime dargestellt. (s. Abschnitt 3.3.1)

<sup>d</sup> Laut Fachinformation sollte Dolutegravir bei erwachsenen Patienten zweimal täglich eingenommen werden, wenn es gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/ Ritonavir oder Rifampicin) angewendet wird [4].

<sup>e</sup> Darstellung einer Auswahl: repräsentative Auswahl gemäß den in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Kriterien sowie gemäß dem Vorgehen des G-BA

<sup>f</sup> Laut Fachinformation ist Darunavir in der Wirkstärke 600 mg insbesondere für mehrfach vorbehandelte Erwachsene geeignet [5].

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure; HLA-B: Human Leukocyte Antigen-B; CCR5: CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-29 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 und 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 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) 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 3-29: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
DRV/COBI/FTC/TAF <sup>b</sup>	Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1 Infektion	<b>15.788,81 €</b>	15.788,81€ * 67.155 = <b>1.060.297.535,55 €<sup>aa</sup></b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral nicht vorbehandelte Teilpopulation</b>			
<i>Antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene</i>			
Rilpivirin <sup>c</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	4.531,48 € + 6.331,01 € = <b>10.862,49 €</b>	10.862,49 € * 9.066 = <b>98.479.334,34 €</b>
oder <sup>d</sup> : Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil <sup>c</sup>		<b>13.808,23 €</b>	13.808,23 € * 9.066 = <b>125.185.413,18 €</b>
Rilpivirin <sup>c</sup> + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	4.531,48 € + 7.815,87 € = <b>12.347,35 €</b>	12.347,35 € * 9.066 = <b>111.941.075,10€</b>
oder <sup>d</sup> : Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid <sup>c</sup>		<b>13.484,40 €</b>	13.484,40 € * 9.066 = <b>122.249.570,40 €</b>
Rilpivirin <sup>c</sup> + Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	4.531,48 € + 6.715,27 € = <b>11.246,75 €</b>	11.246,75 € * 9.066 = <b>101.963.035,50€</b>

Dolutegravir <sup>e</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	8.650,95 € + 6.331,01 € = <b>14.981,96 €</b>	14.981,96 € * 9.066 = <b>135.826.449,36€</b>
Dolutegravir <sup>e</sup> + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	8.650,95 € + 7.815,87 € = <b>16.466,82 €</b>	16.466,82 € * 9.066 = <b>149.288.190,12€</b>
Dolutegravir <sup>e</sup> + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1- Infektion	8.650,95 € + 6.715,27 € = <b>15.366,22 €</b>	15.366,22 € * 9.066 = <b>139.310.150,52€</b>
oder <sup>d</sup> : Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin		<b>14.317,77 €</b>	14.317,77 € * 9.066 = <b>129.804.902,82€</b>
<b>Antiretroviral nicht vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</b>			
Rilpivirin <sup>c</sup> + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	4.531,48 € + 7.815,87 € = <b>12.347,35 €</b>	12.347,35 € * 16 = <b>197.557,60 €</b>
oder <sup>d</sup> : Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid <sup>c</sup>		<b>13.484,40 €</b>	13.484,40 € * 16 = <b>215.750,40 €</b>
Rilpivirin <sup>c</sup> + Abacavir/Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1 Infektion	4.531,48 € + 6.715,27 € = <b>11.246,75 €</b>	11.246,75 € * 16 = <b>179.948,00 €</b>
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1 Infektion	8.650,95 € + 7.815,87 € = <b>16.466,82 €</b>	16.466,82 € * 16 = <b>263.469,12 €</b>
Dolutegravir + Abacavir/ Lamivudin	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1 Infektion	8.650,95 € + 6.715,27 € = <b>15.366,22 €</b>	15.366,22 € * 16 = <b>245.859,52 €</b>
oder <sup>d</sup> : Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin		<b>14.317,77 €</b>	14.317,77 € * 16 = <b>229.084,32 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation (Darstellung einer Auswahl<sup>f</sup>)</b>			
<i>Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene</i>			
Darunavir <sup>g</sup> + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1 Infektion und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	10.684,52 € + 1.292,67 € + 7.815,87 € = <b>19.793,06 €</b>	19.793,06 € * 57.931 = <b>1.146.631.759,86 €</b>

Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>c</sup>	Erwachsene mit HIV-1 Infektion und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	<b>13.484,40 €</b>	13.484,40 € * 57.931 = <b>781.164.776,40 €</b>
Dolutegravir <sup>e</sup> + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1 Infektion und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	8.650,95 € + 7.815,87 € = <b>16.466,82 €</b>	16.466,82 € * 57.931 = <b>953.939.349,42 €</b>
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1 Infektion und < 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	12.317,90 € + 7.815,87 € = <b>20.133,77 €</b>	20.133,77 € * 57.931 = <b>1.166.369.429,87 €</b>
<b>Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg)</b>			
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml	10.684,52 € + 1.292,67 € + 7.815,87 € = <b>19.793,06 €</b>	19.793,06 € * 142 = <b>2.810.614,52 €</b>
Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid <sup>c</sup>	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml	<b>13.484,40 €</b>	13.484,40 € * 142 = <b>1.914.784,80 €</b>
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml	8.650,95 € + 7.815,87 € = <b>16.466,82 €</b>	16.466,82 € * 142 = <b>2.338.288,44 €</b>
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Jugendliche (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion und <100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml	12.317,90 € + 7.815,87 € = <b>20.133,77 €</b>	20.133,77 € * 142 = <b>2.858.995,34 €</b>
<p><sup>a</sup> Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p><sup>aa</sup> Diese Angabe beinhaltet nicht vorbehandelte und vorbehandelte Jugendliche und Erwachsene</p> <p><sup>b</sup> Laut Fachinformation ist DRV/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Patienten indiziert, sofern sie keine Virusmutationen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (Darunavir-RAM) und &lt;100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl von <math>\geq 100 \times 10^6</math> Zellen/l besitzen [1]</p> <p><sup>c</sup> Laut Fachinformation sind Rilpivirin und Rilpivirin-haltige Ein-Tabletten-Regime nur indiziert bei Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/ml [2, 3].</p> <p><sup>d</sup> Aufgrund Leitlinienempfehlung, klinischer Praxis und Vorgehen des G-BA werden, wo verfügbar, zusätzlich auch fixe Wirkstoffkombinationen und Ein-Tabletten-Regime dargestellt. (s. Abschnitt 3.3.1)</p>			

<sup>e</sup> Laut Fachinformation sollte Dolutegravir bei erwachsenen Patienten zweimal täglich eingenommen werden, wenn es gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/ Ritonavir oder Rifampicin) angewendet wird [4].

<sup>f</sup> Darstellung einer Auswahl: repräsentative Auswahl gemäß den in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Kriterien sowie gemäß dem Vorgehen des G-BA

<sup>g</sup> Laut Fachinformation ist Darunavir in der Wirkstärke 600 mg insbesondere für mehrfach vorbehandelte Erwachsene geeignet [5].

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: Humanes Immundefizienzvirus Typ 1; RNA: Ribonukleinsäure; HLA-B: Human Leukocyte Antigen-B; CCR5: CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor

Die Jahrestherapiekosten für die GKV werden berechnet, indem die Jahrestherapiekosten pro Patient mit der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation multipliziert werden.

Dargestellt werden in Tabelle 3-29 nur die Folgekosten, d.h. die einmalig im ersten Jahr anfallenden Kosten werden nicht berücksichtigt. In seinen bisherigen Beschlüssen zu Arzneimitteln in der HIV-1-Therapie (u.a. zu dem letzten bewerteten Arzneimittel Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid hat der G-BA ebenfalls keine sonstigen G-KV Kosten zur Berechnung der Jahrestherapiekosten angesetzt [7]. Der Vollständigkeit halber werden die im ersten Jahr sonstigen anfallenden GKV-Kosten in Textform beschrieben (s.u.). Zu dem letzten bewerteten Arzneimittel Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid hat der G-BA ebenfalls keine sonstigen GKV-Kosten zur Berechnung der Jahrestherapiekosten angesetzt [7]. Der Vollständigkeit halber werden die im ersten Jahr sonstigen anfallenden GKV-Kosten in Textform beschrieben (s.u.).

### **Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr für die jeweiligen Substanzen bzw. fixe Wirkstoffkombination:**

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Jahr werden die jeweiligen Preise pro Packung angeführt, deren Herleitung bereits in Abschnitt 3.3.3 erläutert wurde.

#### ***Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid***

1.297,71 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage/30 Tabletten) + 0,00 € sonstige Kosten GKV =  
15.788,81 € pro Jahr/Patient

#### ***Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil***

1.561,07 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage/90 Tabletten) + 0,00 € sonstige Kosten GKV =  
6.331,01 € pro Jahr/Patient

***Emtricitabin/Tenofoviralafenamid***

1.927,20 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage/90 Tabletten) + 0,00 € sonstige Kosten GKV =  
7.815,87 € pro Jahr/Patient

***Abacavir/Lamivudin***

Jahr 1:

1.655,82 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage/90 Tabletten) + 76,70 € sonstige Kosten GKV =  
6.791,97 € pro Jahr/ Patient

Folgejahr:

1.655,82 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage/90 Tabletten) + 0,00 € sonstige Kosten GKV =  
6.715,27 €

***Rilpivirin***

372,45 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage/30 Tabletten) + 0,00 € sonstige Kosten GKV =  
4.531,48 € pro Jahr/Patient

***Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil***

3.404,77 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage/90 Tabletten) + 0,00 € sonstige Kosten GKV =  
13.808,23 pro Jahr/Patient

***Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid***

3.324,92 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage/90 Tabletten) + 0,00 € sonstige Kosten GKV =  
13.484,40 € pro Jahr/Patient

***Dolutegravir***

2.133,11 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage/90 Tabletten) + 0,00 € sonstige Kosten GKV =  
8.650,95 € pro Jahr/Patient

***Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin***

Jahr 1:

3.530,41 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage/90 Tabletten) + 76,70 € sonstige Kosten GKV =  
14.394,47 € pro Jahr/Patient

Folgejahr:

3.530,41 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage/90 Tabletten) + 0,00 € sonstige Kosten GKV = 14.317,77 pro Jahr/Patient

### **Darunavir**

878,18 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage\* 2 Tabletten pro Tag / 60 Tabletten) + 0,00 € sonstige Kosten GKV = 10.684,52 € pro Jahr/Patient

### **Ritonavir**

159,37 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage \* 2 Tabletten pro Tag / 90 Tabletten) + 0,00 € sonstige Kosten GKV = 1.292,67 € pro Jahr/Patient

### **Maraviroc**

Jahr 1:

1012,43 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage \* 2 Tabletten pro Tag / 60 Tabletten) + 260,00 € sonstige Kosten GKV = 12.577,90 € pro Jahr/Patient

Folgejahr:

1012,43 € Netto AVP/ Packung \* (365 Tage \* 2 Tabletten pro Tag / 60 Tabletten) + 0,00 € sonstige Kosten GKV = 12.317,90 € pro Jahr/Patient

### **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.*

Die Prävalenz der Personen mit HIV-Infektion und der Personen, die eine ART erhalten stieg seit 2006 von 73% kontinuierlich bis auf 84% im Jahr 2015 an. Es ist davon auszugehen, dass

der Anteil der Patienten mit ART dementsprechend in den nächsten Jahren ebenfalls steigen wird.

Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der antiretroviral nicht vorbehandelten Personen mit HIV-Infektion und bekannter HIV-Diagnose im Laufe der Zeit abnehmen wird, unter anderem basierend auf den Ergebnissen der START-Studie. Diese Studie konnte die Vorteile eines frühen Therapiestarts gegenüber eines verzögerten Therapiestarts im Auftreten schwerer AIDS-definierender oder schwerer nicht-AIDS-assoziiertes Ereignisse oder Tod zeigen [28].

Folgende Kontraindikationen sind in der Fachinformation aufgeführt:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ( $eGFR_{CG} < 30 \text{ ml/min}$ ) ist die Behandlung von DRV/COBI/FTC/TAF nicht angezeigt. Der Versorgungsanteil dieser Patienten liegt bei ca. 0,45% [7, 29].

Des Weiteren ist DRV/COBI/FTC/TAF bei vorbehandelten Patienten nicht indiziert, die Virusmutationen tragen, die mit Darunavir-Resistenz assoziiert sind (Darunavir RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) und eine Viruslast von  $< 100.000 \text{ HIV-1-RNA-Kopien/ml}$  im Plasma und eine  $CD4^+$ -T-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6 \text{ Zellen/l}$  besitzen. Resistenzen unter einer Behandlung mit einer Darunavir-haltigen Therapie entstehen sehr selten und liegen bei ca. 0,2% [30]. Des Weiteren ist die Behandlung mit DRV/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) ebenfalls nicht angezeigt. Hierzu liegen keine Versorgungsangaben vor.

Überdies sind in der Fachinformation von DRV/COBI/FTC/TAF unter Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen zu bestimmten Wirkstoffen aufgeführt, deren Versorgungsanteile jedoch nicht als relevant zu erachten sind, da im individuellen Fall Therapiealternativen vorhanden sind.

Somit leiten sich die Versorgungsanteile der Patienten, die mit DRV/COBI/FTC/TAF behandelt werden können, anhand der in Abschnitt 3.2.4 genannten Zahlen ab.

*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.*

Auf Basis der verfügbaren Evidenz können keine Aussagen zu Versorgungsanteilen getroffen werden.

### **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 Apothekenabgabepreise der berücksichtigten Arzneimittel wurden der Lauertaxe zum Stichtag 01. August 2017 entnommen.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, Tagesdosis und Packungsgröße mit der jeweiligen Wirkstoffmenge und zu weiteren notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen entnommen.

### **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. Janssen-Cilag (2017): Symtuza<sup>®</sup> 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten. Stand: September 2017.
2. Janssen-Cilag (2011). EDURANT<sup>®</sup> 25 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
3. Gilead Sciences (2016). Odefsey<sup>®</sup> 200 mg / 25 mg / 25 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
4. ViiV Healthcare (2014). Tivicay<sup>®</sup> 10 mg / 25 mg / 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
5. Janssen-Cilag (2007). PREZISTA<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
6. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) (2016). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 055-001. Verfügbar unter: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien->

- 1/Deutsch Österreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20Oder%20HIV Infektion.pdf. Abgerufen am: 30.05.2017.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017). 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/Tenofoviralafenamid. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF\\_D-248\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_TrG.pdf). Abgerufen am: 09.06.2017.
  8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016). 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/Tenofoviralafenamid. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16\\_AM-RL-XII\\_Elvitagravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralafenamid\\_D-206\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitagravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralafenamid_D-206_TrG.pdf). Abgerufen am: 18.07.2017.
  9. Gilead Sciences (2005). Truvada® 200 mg / 245 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 12.09.2017.
  10. Gilead Sciences (2016). Descovy® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
  11. ViiV Healthcare (2004). Kivexa® Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
  12. IMS Health (2017). IMS LRx Patiententracking LRx - HIV. Market Naive (Therapy start of analyzed product; no other therapy within defined market for the last 12 month), Q4/2016. Verfügbar unter: <http://www.imsbrogancapabilities.com/en/market-insights/lrx.html>. Abgerufen am: Juli 2017.
  13. Gilead Sciences (2011). Eviplera® 200 mg / 25 mg / 245 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
  14. ViiV Healthcare (2014). Triumeq® 50 mg / 600 mg / 300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
  15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-066 - Wirkstoff DRV/COBI/FTC/TAF (Finale Fassung). VERTRAULICH.
  16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015). 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3156/2015-03-19\\_AM-RL-XII\\_Dolutegravir-Kombi\\_2014-10-01-D-131\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3156/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_TrG.pdf). Abgerufen am: 21.08.2017.
  17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013). 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/ Tenofovirdisoproxil. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2585/2013-12-05\\_AM-RL-XII\\_Elvi\\_Cobi\\_Emtr\\_Teno\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2585/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_TrG.pdf). Abgerufen am: 28.08.2017.

18. IMS Health (2017). IMS LRx Patiententracking LRx - HIV. Verteilung Therapieregime bei Patienten nach Umstellung, Q4/2016. Verfügbar unter: <http://www.imsbrogancapabilities.com/en/market-insights/lrx.html>. Abgerufen am: April 2017.
19. Schwabe U, Paffrath D (2016): Antiretrovirale Mittel. In: Arzneiverordnungs-Report 2016: aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare 2016. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg; 287-9.
20. European AIDS Clinical Society (2017). Guidelines - Version 8.2 - January 2017. Verfügbar unter: [http://www.eacsociety.org/files/guidelines\\_8.2-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.2-english.pdf). Abgerufen am: 31.05.2017.
21. British HIV Association (BHIVA) (2016). BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). Verfügbar unter: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>. Abgerufen am: 30.05.2017.
22. ViiV Healthcare (2007). CELSENTRI® 300 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2016. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
23. AbbVie (1996). Norvir® 100 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> Abgerufen am: 17.08.2017.
24. DIMDI (2017). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2017/atc-ddd-amtlich-2017.pdf>. Abgerufen am: 21.08.2017.
25. Lauer-Fischer GmbH (2017). WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Apothekenabgabepreise. Verfügbar unter: <https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen/lf/lauer-taxa/lf/lauer-taxa.de.jsp>. Abgerufen am: 01.08.2017.
26. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2017). Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. EBM 32821. Verfügbar unter: [http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32821\\_2900152622461919081184.html](http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32821_2900152622461919081184.html). Abgerufen am: 20.07.2017.
27. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2017). Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. EBM 32935. Verfügbar unter: [http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32935\\_2903492929435760708064.html](http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32935_2903492929435760708064.html). Abgerufen am: 20.07.2017.
28. Baxter JD, Dunn D, White E, Sharma S, Geretti AM, Kozal MJ, et al. (2015): Global HIV-1 transmitted drug resistance in the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. HIV medicine; 16 Suppl 1:77-87.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016). 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/Tenofoviralafenamid. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03\\_AM-RL-XII\\_Emtricitabin\\_Tenofoviralafenamid\\_D-228\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4043/2016-11-03_AM-RL-XII_Emtricitabin_Tenofoviralafenamid_D-228_TrG.pdf). Abgerufen am: 09.06.2017.
30. Lathouwers E, Wong EY, Luo D, Seyedkazemi S, De Meyer S, Brown K. Low HIV-1 Resistance in Subjects Using Darunavir Once-daily Regimens Across Studies. 24th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections: CROI; February 13–16, 2017, Poster 505; Seattle, Washington 2017.

### 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 Angaben zu Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von SYMTUZA<sup>®</sup> 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten [1] entnommen.

SYMTUZA<sup>®</sup> ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen.

Die Entscheidung über eine Anwendung von SYMTUZA<sup>®</sup> sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden.

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzt.

#### **Dosierung**

Das empfohlene Dosisregime bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg) beträgt eine Tablette, die einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen wird.

#### *Antiretroviral nicht vorbehandelte (ART-naive) Patienten*

Die empfohlene Dosierung ist eine Filmtablette SYMTUZA<sup>®</sup> einmal täglich mit einer Mahlzeit.

#### *ART-vorbehandelte Patienten*

Eine Filmtablette SYMTUZA<sup>®</sup> einmal täglich mit einer Mahlzeit darf bei Patienten eingesetzt werden, die bereits mit antiretroviralen Mitteln behandelt wurden, aber keine Virusmutationen, die mit DRV-Resistenz assoziiert sind (DRV-RAM)\* und < 100.000 HIV1-RNA-Kopien/ml im Plasma und eine CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl von  $\geq 100 \times 10^6$  Zellen/l besitzen.

\* DRV-RAM: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V.

#### *Hinweis bei ausgelassenen Dosen*

Falls eine Dosis von SYMTUZA<sup>®</sup> vergessen wird, dieses Versäumnis aber innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, sollten die Patienten angewiesen werden, die vorgeschriebene Dosis von SYMTUZA<sup>®</sup> zusammen mit einer Mahlzeit

so bald wie möglich einzunehmen. Wenn eine ausgelassene Dosis später als 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, darf sie nicht eingenommen werden und der Patient sollte sein gewohntes Behandlungsschema wiederaufnehmen.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Ältere Patienten*

Es liegen nur begrenzt Informationen in dieser Patientengruppe vor und daher sollte SYMTUZA® bei Patienten über 65 Jahre mit Vorsicht angewendet werden.

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mäßiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch sollte SYMTUZA® bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden, da Bestandteile von SYMTUZA®, DRV und COBI, hepatisch metabolisiert werden.

SYMTUZA® wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht untersucht. Deswegen darf SYMTUZA® bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR<sub>CG</sub>) von  $\geq 30$  ml/min gemäß der Cockcroft-Gault-Formel ist keine Dosisanpassung von SYMTUZA® erforderlich.

Eine Behandlung mit SYMTUZA® sollte bei Patienten mit eGFR<sub>CG</sub> < 30 ml/min nicht eingeleitet werden, da keine Daten über die Anwendung von SYMTUZA® bei dieser Population vorliegen. Die Behandlung mit SYMTUZA® sollte bei Patienten mit einer eGFR<sub>CG</sub> abgesetzt werden, die während der Behandlung unter 30 ml/min absinkt.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SYMTUZA® bei Kindern im Alter von 3 bis 11 Jahren oder mit einem Körpergewicht <40 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Aufgrund der Sicherheitsbedenken darf SYMTUZA® nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren angewendet werden.

### **Gegenanzeigen**

SYMTUZA® ist kontraindiziert bei einer Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

SYMTUZA® ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).

Die gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln ist wegen eines möglichen Verlustes der therapeutischen Wirksamkeit kontraindiziert:

- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifampicin
- Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln ist wegen der Möglichkeit schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert:

- Alfuzosin
- Amiodaron, Dronedaron, Chinidin, Ranolazin
- Colchicin bei Anwendung bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung
- Rifampicin
- Ergotderivate (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylergometrin)
- Pimozid, Quetiapin, Sertindol, Lurasidon
- Triazolam, oral eingenommenes Midazolam (zur Vorsicht bei parenteral angewendetem Midazolam siehe Tabelle weiter unten)
- Sildenafil – wenn zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie angewendet, Avanafil
- Simvastatin und Lovastatin
- Ticagrelor

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine ART das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationalen Leitlinien berücksichtigt werden.

#### ***ART-vorbehandelte Patienten***

Bei vorbehandelten Patienten sollte SYMTUZA® nicht angewendet werden, wenn eine oder mehrere DRV-RAMs oder  $\geq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml oder eine CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl von  $< 100 \times 10^6$  Zellen/l vorhanden sind.

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

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SYMTUZA® bei Patienten mit HIV1-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist nicht erwiesen. TAF ist gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) aktiv.

Im Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis C, beachten sind die entsprechenden Fachinformationen für diese Arzneimittel zu beachten.

Das Absetzen der Therapie mit SYMTUZA® bei Patienten mit einer HIV/HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die SYMTUZA® absetzen, sollten für mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Gegebenenfalls kann die Einleitung einer Therapie der Hepatitis B gerechtfertigt sein. Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung oder Zirrhose wird ein Therapieabbruch nicht empfohlen, weil eine darauffolgende Exazerbation der Hepatitis zu einer Leberdekomensation führen kann.

SYMTUZA® sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil (z.B. Fumarat, Phosphat oder Succinat), 3TC oder Adefovirdipivoxil enthalten, die für die Behandlung von HBV-Infektionen angewendet werden.

***Fehlfunktion der Mitochondrien***

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

***Ältere Patienten***

Da zur Anwendung von SYMTUZA® bei Patienten ab 65 Jahre nur wenige Informationen verfügbar sind, sollte diese mit Vorsicht erfolgen, zumal bei diesen Patienten die Häufigkeit

von Einschränkungen der Leberfunktion sowie von Begleiterkrankungen oder anderen Therapien erhöht ist.

### ***Hepatotoxizität***

Es wurde über arzneimittelinduzierte Hepatitis (z. B. akute Hepatitis, zytolytische Hepatitis) unter Therapie mit DRV/RTV berichtet. Während des klinischen Entwicklungsprogramms zu DRV/RTV (N=3.063) wurde Hepatitis bei 0,5% der Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie mit DRV/RTV erhielten, berichtet. Patienten mit vorbestehenden Leberfunktionsstörungen, inklusive chronischer Hepatitis B oder C, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Leberfunktionsstörungen einschließlich schwerer hepatischer Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Ausgang. Im Fall einer gleichzeitigen antiviralen Behandlung der Hepatitis B oder C, sind die relevanten Fachinformationen für diese Arzneimittel zu beachten.

Entsprechende Laboruntersuchungen sollen vor Beginn der Therapie mit SYMTUZA® durchgeführt und die Patienten während der Behandlung überwacht werden. Eine besondere Überwachung der AST/ALT-Werte soll bei Patienten mit zugrunde liegender chronischer Hepatitis, Leberzirrhose oder bei Patienten, die vor Beginn der Behandlung erhöhte Transaminasen aufweisen, in Betracht gezogen werden, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung mit SYMTUZA®.

Wenn es bei Patienten, die SYMTUZA® einnehmen, Hinweise auf neue oder sich verschlechternde Leberfunktionsstörungen gibt (einschließlich einer klinisch signifikanten Erhöhung der Leberenzyme und/oder Symptome wie Ermüdung, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbsucht, dunkler Urin, Druckempfindlichkeit der Leber, Hepatomegalie), soll umgehend eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung erwogen werden.

### ***Nephrotoxizität***

Ein potentiell Risiko für Nephrotoxizität, die durch eine chronische Exposition gegenüber Tenofovir in niedrigen Konzentrationen durch Dosierung mit TAF entsteht, kann nicht ausgeschlossen werden.

### ***Nierenfunktionsstörung***

Es konnte gezeigt werden, dass COBI die geschätzte Kreatinin-Clearance durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Dieser Effekt auf das Serumkreatinin, der zu einer Verringerung der geschätzten Kreatinin-Clearance führt, muss berücksichtigt werden, wenn man SYMTUZA® bei Patienten anwendet, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance herangezogen wird, um über die weitere klinische Versorgung zu entscheiden, einschließlich einer Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel. Für weitergehende Informationen, siehe Fachinformation von COBI.

## ***Patienten mit Begleiterkrankungen***

### ***Leberfunktionsstörung***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SYMTUZA<sup>®</sup> oder seinen Bestandteilen, DRV, COBI, FTC und TAF wurde bei Patienten mit einer zugrundeliegenden schweren Lebererkrankung nicht nachgewiesen. SYMTUZA<sup>®</sup> ist daher bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert. Aufgrund eines Anstiegs der Plasmakonzentration von ungebundenem DRV, sollte SYMTUZA<sup>®</sup> bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet.

### ***Hämophilie-Patienten***

Bei Patienten mit Hämophilie A oder B, die mit HIV-PI behandelt wurden, wurde eine Zunahme von Blutungen, einschließlich spontan aufgetretener Hämatome der Haut und Einblutungen in den Gelenken (Hämarthrose), berichtet. Bei einigen Patienten wurde zusätzlich der Faktor VIII angewendet. In mehr als der Hälfte der berichteten Fälle wurde die Behandlung mit HIV-PI fortgesetzt oder wieder aufgenommen, falls diese abgebrochen worden war. Ein kausaler Zusammenhang wird vermutet, der Wirkmechanismus ist jedoch nicht geklärt. Hämophilie-Patienten sollten daher auf eine mögliche Zunahme von Blutungen hingewiesen werden.

### ***Schwere Hautreaktionen***

Während des klinischen Entwicklungsprogramms von DRV/RTV (N = 3.063) wurden schwere Hautreaktionen, die mit Fieber und/oder Erhöhung der Transaminasen einhergehen können, bei 0,4% der Patienten berichtet. DRESS (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) und ein Stevens-Johnson-Syndrom wurde selten (<0,1%) beschrieben; toxische epidermale Nekrolyse und akute generalisierte exanthematische Pustulose wurden nach Markteinführung berichtet. SYMTUZA<sup>®</sup> soll sofort abgesetzt werden, wenn sich Zeichen oder Symptome einer schweren Hautreaktion entwickeln. Diese können mit schweren Hautausschlägen oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeinem Unwohlsein, Ermüdung, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasen, oralen Läsionen, Konjunktivitis, Hepatitis und/oder Eosinophilie verbunden sein, sind aber nicht darauf beschränkt.

### ***Sulfonamidallergie***

DRV enthält einen Sulfonamid-Anteil. SYMTUZA<sup>®</sup> sollte bei Patienten mit bekannter Sulfonamidallergie mit Vorsicht angewendet werden.

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

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte 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 Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-

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

### ***Osteonekrose***

Obwohl die Ätiologie als multifaktoriell (einschließlich Corticosteroidtherapie, Alkoholkonsum, schwerer Immunsuppression, höherem Body-Mass-Index) angesehen wird, wurde über Fälle von Osteonekrose besonders bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitexposition gegenüber einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Patienten sollten angewiesen werden medizinischen Rat zu suchen, wenn sie Gelenkschmerzen, Gelenksteifigkeit oder Beschwerden bei Bewegungen verspüren.

### ***Immunrekonstitutionssyndrom***

Bei Patienten mit einer HIV-Infektion, die mit einer ART behandelt wurden, wurde ein Immunrekonstitutionssyndrom berichtet. Bei Patienten mit einer HIV-Infektion, die zu Beginn der ART an einer schweren Immunschwäche leiden, kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Relevante Beispiele umfassen Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen sowie Pneumonie verursacht durch *Pneumocystis jirovecii* (früher bekannt als *Pneumocystis carinii*). Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Darüber hinaus wurde in klinischen Studien mit einer gleichzeitigen Anwendung von DRV und niedrig dosiertem RTV eine Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster beobachtet. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

### ***Opportunistische Infektionen***

Patienten, die SYMTUZA<sup>®</sup> oder eine andere ART erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist weiterhin eine kontinuierliche engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind, erforderlich.

### ***Wechselwirkungen mit Arzneimitteln***

#### *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln*

SYMTUZA<sup>®</sup> ist für die Anwendung als vollständiges Regime für die Behandlung der HIV1-Infektion angezeigt und sollte nicht mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden. SYMTUZA<sup>®</sup> sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die eine pharmakokinetische Verstärkung mit RTV oder COBI benötigen. SYMTUZA<sup>®</sup> sollte nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil (als Fumarat), 3TC oder Adefovirdipivoxil enthalten, die für die Behandlung von HBV-Infektionen angewendet werden.

***Kinder und Jugendliche***

SYMTUZA® soll nicht bei pädiatrischen Patienten unter 3 Jahren angewendet werden.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden mit SYMTUZA® keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Wechselwirkungen, die in Studien mit einzelnen Bestandteilen von SYMTUZA®, d. h. mit DRV (in Kombination mit niedrig dosiertem RTV), COBI, FTC oder TAF identifiziert wurden, bestimmen die Wechselwirkungen, die bei SYMTUZA® auftreten können.

***Darunavir und Cobicistat***

DRV ist ein CYP3A-Inhibitor, ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und ein Pgp-Inhibitor. COBI ist ein mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein schwacher CYP2D6-Inhibitor. COBI hemmt die Transporter PGlykoprotein (Pgp), BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3. Eine gleichzeitige Anwendung von COBI mit Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Es ist nicht zu erwarten, dass COBI CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 oder CYP2C19 hemmt. Es ist nicht zu erwarten, dass COBI CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1 oder Pgp (MDR1) induziert.

Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® und Arzneimitteln, die primär über CYP3A metabolisiert werden, kann zu einer erhöhten systemischen Exposition dieser Arzneimittel führen, wodurch sich deren therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärken oder verlängern können. SYMTUZA® darf daher nicht mit Arzneimitteln kombiniert werden, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängig ist und bei denen eine erhöhte systemische Exposition mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen einhergeht (enge therapeutische Breite).

DRV und COBI werden über CYP3A metabolisiert. Von Arzneimitteln, die die CYP3A-Aktivität induzieren, wäre zu erwarten, dass sie die Clearance von DRV und COBI erhöhen, was zu niedrigeren Plasmakonzentrationen von DRV und COBI führt (z. B. Efavirenz, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Rifapentin, Rifabutin, Johanniskraut).

Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® und anderen Arzneimitteln, die CYP3A inhibieren, kann die Clearance von DRV und COBI vermindern und zu höheren Plasmakonzentrationen von DRV und COBI führen (z. B. systemische Azole wie Ketoconazol und Clotrimazol).

Im Gegensatz zu RTV ist COBI kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1. Wenn von RTV auf dieses Regime mit COBI als pharmakokinetischem Verstärker umgestellt wird, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit SYMTUZA® Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Dosis eines der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel während der Anwendung von RTV als pharmakokinetischem Verstärker titriert oder angepasst wurde.

**Emtricitabin**

*In vitro*- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben ergeben, dass das Potential für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen FTC und anderen Arzneimitteln gering ist.

FTC inhibierte *in vitro* die Glucuronidierungsreaktion eines unspezifischen UGT-Substrats nicht. Die gleichzeitige Anwendung von FTC und Arzneimitteln, die mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Konzentrationen von FTC und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Arzneimittel, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können die FTC-Konzentration erhöhen.

**Tenofoviralfenamid**

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

TAF ist *in vitro* kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. Es ist *in vivo* kein Inhibitor von CYP3A4. TAF ist *in vitro* ein Substrat von OATP1B1 und OATP1B3. Die Verteilung von TAF im Körper kann durch die Aktivität von OATP1B1 und OATP1B3 beeinflusst werden.

Erwartete Wechselwirkungen zwischen SYMTUZA<sup>®</sup> und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in folgender Tabelle aufgeführt und basieren auf den Studien, die mit Bestandteilen von SYMTUZA<sup>®</sup> als Einzelwirkstoffe oder in Kombination durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potentielle Arzneimittelwechselwirkungen, die auftreten könnten.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit SYMTUZA<sup>®</sup> wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Das Wechselwirkungsprofil von DRV hängt davon ab, ob RTV oder COBI als pharmakokinetischer Verstärker angewendet wird; daraus können sich unterschiedliche Empfehlungen für die Anwendung von DRV mit einer Begleitmedikation ergeben. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von DRV.

Tabelle 3-30: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlung bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
<b>ALPHA-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Alfuzosin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Alfuzosin erhöht. (CYP3A4-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® mit Alfuzosin ist kontraindiziert.
<b>ANÄSTHETIKUM</b>		
Alfentanil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Alfentanil erhöht.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit SYMTUZA® kann eine Verringerung der Alfentanil-Dosis notwendig sein, und es ist eine Überwachung hinsichtlich der Risiken für eine verlängerte oder verzögerte Atemdepression notwendig.
<b>ANTACIDA</b>		
Aluminium-/Magnesiumhydroxid Calciumcarbonat	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist keine mechanismusbasierte Interaktion zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® und Antacida ist ohne Dosisanpassungen möglich.
<b>ANTIANGINALE/ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Disopyramid Flecainid Mexiletin Propafenon Lidocain (systemisch)	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Antiarrhythmika erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit SYMTUZA® ist Vorsicht geboten und eine Überwachung der therapeutischen Konzentrationen, falls möglich, wird empfohlen.
Amiodaron Dronedaron Chinidin Ranolazin		Die gleichzeitige Anwendung von Amiodaron, Dronedaron, Chinidin oder Ranolazin mit SYMTUZA® ist kontraindiziert.
Digoxin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Digoxin erhöht. (PGlykoproteininhibition)	Bei Patienten unter SYMTUZA® sollte die geringstmögliche Dosis von Digoxin verordnet werden. Die Dosis von Digoxin ist sorgfältig zu titrieren, um die gewünschte klinische Wirkung bei gleichzeitiger Beurteilung des klinischen Allgemeinzustands des Patienten zu erzielen.

<b>ANTIBIOTIKA</b>		
Clarithromycin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Clarithromycin die Plasmakonzentrationen von DRV und/oder COBI erhöht. (CYP3A-Inhibition) Die Konzentrationen von Clarithromycin könnten durch die gleichzeitige Anwendung mit DRV/COBI erhöht sein. (CYP3A-Inhibition)	Bei Kombination von Clarithromycin mit SYMTUZA® ist Vorsicht geboten.  Siehe Fachinformation von Clarithromycin für Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.
<b>ANTIKOAGULANZIEN/THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER</b>		
Apixaban Dabigatranetexilat Rivaroxaban	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von DRV/COBI mit diesen Antikoagulanzen die Konzentrationen der Antikoagulanzen erhöhen. (CYP3A- und/oder PGlykoproteininhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® und diesen Antikoagulanzen wird nicht empfohlen.
Ticagrelor	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann die gleichzeitige Anwendung von DRV/COBI mit Ticagrelor die Konzentrationen des Thrombozytenaggregationshemmers erhöhen. (CYP3A- und/oder PGlykoproteininhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® mit Ticagrelor ist kontraindiziert.  Es wird die Anwendung von anderen Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen, die nicht von einer CYP-Inhibition oder -Induktion betroffen sind (z. B. Prasugrel).
Warfarin	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Warfarin verändern.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin mit SYMTUZA® wird eine Überwachung der INR-Werte (international normalized ratio) empfohlen.
<b>ANTI-KONVULSIVA</b>		
Carbamazepin Phenobarbital Phenytoin  Oxcarbazepin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass diese Antikonvulsiva die Plasmakonzentrationen von DRV und/oder COBI und/oder TAF vermindern. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion).	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® und diesen Antikonvulsiva ist kontraindiziert.  Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® mit Oxcarbazepin wird nicht empfohlen. Alternative Antikonvulsiva sind in Betracht zu ziehen.

<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Johanniskraut die Plasmakonzentrationen von DRV und/oder COBI und/oder TAF vermindert. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut mit SYMTUZA® ist kontraindiziert.
Paroxetin Sertralin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöht. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition) Frühere Daten mit RTV-geboostertem DRV haben dagegen eine Verminderung der Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva gezeigt (unbekannter Mechanismus); das Letztere könnte RTV-spezifisch sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antidepressiva mit SYMTUZA® wird eine klinische Überwachung empfohlen, und es kann eine Dosisanpassung des Antidepressivums notwendig sein.
Amitriptylin Desipramin Imipramin Nortriptylin Trazodon	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Antidepressiva erhöht. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Metformin erhöht. (MATE1-Inhibition)	Es wird eine sorgfältige Überwachung und eine Dosisanpassung von Metformin bei Patienten, die SYMTUZA® anwenden, empfohlen.

<b>ANTIMYKOTIKA</b>		
Clotrimazol Fluconazol Itraconazol  Isavuconazol Posaconazol          Voriconazol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Antimykotika erhöht und diese Antimykotika die Plasmakonzentrationen von DRV, COBI und/oder TAF erhöhen können. (CYP3A- und/oder Pgp-Induktion)          Bei gleichzeitiger Anwendung mit DRV/COBI können die Plasmakonzentrationen von Voriconazol erhöht oder vermindert sein.	Vorsicht ist geboten und eine klinische Überwachung wird empfohlen.          Ein therapeutisches Drug-Monitoring von Voriconazol, Posaconazol oder Itraconazol wird empfohlen.          Ist eine gleichzeitige Anwendung erforderlich, sollte die Tagesdosis von Itraconazol nicht über 200 mg liegen.          Voriconazol sollte nicht gleichzeitig mit SYMTUZA® angewendet werden, es sei denn, die Abschätzung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses rechtfertigt die Anwendung von Voriconazol.
<b>GICHTTHERAPEUTIKA</b>		
Colchicin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Colchicin erhöht. (CYP3A- und/oder P-Glykoproteininhibition)	Bei Patienten mit normaler Nieren- oder Leberfunktion wird eine Reduktion der Colchicindosis oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Colchicin empfohlen, wenn eine Behandlung mit SYMTUZA® notwendig ist. Die Kombination von Colchicin und SYMTUZA® bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist kontraindiziert.
<b>ANTIMALARIAMITTEL</b>		
Artemether/Lumefantrin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Lumefantrin erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® und Artemether/Lumefantrin ist ohne Dosisanpassungen möglich; allerdings sollte wegen des Anstiegs der Exposition von Lumefantrin die Kombination mit Vorsicht angewendet werden.

<b>MITTEL GEGEN MYKOBAKTERIEN</b>		
Rifampicin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Rifampicin die Plasmakonzentrationen von DRV und/oder COBI und/oder TAF vermindert. (CYP3A- und/oder P-gp-Induktion)	Die Kombination von Rifampicin und SYMTUZA® ist kontraindiziert.
Rifabutin Rifapentin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass diese Mittel gegen Mykobakterien die Plasmakonzentrationen von DRV und/oder COBI und/oder TAF vermindern. (CYP3A- und/oder Pgp-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® und Rifabutin und Rifapentin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Dosis Rifabutin 150 mg dreimal pro Woche an festen Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag). Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko einer Rifabutin-Resistenz und zu Therapieversagen kommen kann. Die offiziellen Leitlinien zur geeigneten Behandlung der Tuberkulose bei HIV-infizierten Patienten sollten berücksichtigt werden.  Diese Empfehlung unterscheidet sich von der zu RTV-geboostertem DRV. Für weitergehende Informationen siehe Fachinformation von DRV.

<b>ANTINEOPLASTISCHE ARZNEIMITTEL</b>		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin  Everolimus	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser antineoplastischen Arzneimittel erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit SYMTUZA® könnten sich die Konzentrationen dieser Arzneimittel erhöhen, was zu möglicherweise vermehrten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit diesen Arzneimitteln führt. Die Kombination von SYMTUZA® mit einem dieser antineoplastischen Arzneimittel sollte mit Vorsicht erfolgen.  Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und SYMTUZA® wird nicht empfohlen.
<b>ANTIPSYCHOTIKA/NEUROLEPTIKA</b>		
Perphenazin Risperidon Thioridazin  Lurasidon Pimozid Quetiapin Sertindol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Neuroleptika erhöht. (CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von SYMTUZA® mit Perphenazin, Risperidon oder Thioridazin wird eine klinische Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung von SYMTUZA® mit diesen Neuroleptika sollte eine Dosisreduktion des Neuroleptikums in Betracht gezogen werden.  Die Kombination von Lurasidon, Pimozid, Sertindol oder Quetiapin und SYMTUZA® ist kontraindiziert.
<b>β-BLOCKER</b>		
Carvedilol Metoprolol Timolol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Betablocker erhöht. (CYP2D6-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von SYMTUZA® mit Betablockern wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion des Betablockers sollte in Betracht gezogen werden.
<b>CALCIUMKANALBLOCKER</b>		
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Calciumkanalblocker erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von SYMTUZA® mit diesen Arzneimitteln wird eine klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und Nebenwirkungen empfohlen.

<b>CORTICOSTEROIDE</b>		
Budesonid Fluticason  Prednison	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Corticosteroide erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® mit Budesonid oder Fluticason wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko systemischer Corticosteroidnebenwirkungen.  Die gleichzeitige Anwendung mit SYMTUZA® kann das Risiko systemischer Corticosteroidwirkungen wie Morbus Cushing und adrenaler Suppression erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung von SYMTUZA® mit Corticosteroiden wird eine klinische Überwachung empfohlen.
Dexamethason (systemisch)	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass (systemisches) Dexamethason die Plasmakonzentrationen von DRV und/oder COBI vermindert. (CYP3A-Induktion)	Systemisches Dexamethason sollte bei Kombination mit SYMTUZA® mit Vorsicht angewendet werden.
<b>ENDOTHELIN-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Bosentan	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass Bosentan die Plasmakonzentrationen von DRV und/oder COBI vermindert. (CYP3A-Induktion) Es ist zu erwarten, dass SYMTUZA® die Plasmakonzentrationen von Bosentan erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® mit Bosentan wird nicht empfohlen.
<b>ERGOT-DERIVATE</b>		
z. B. Dihydroergotamin Ergometrin Ergotamin Methylergonovin	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Ergot-Derivaten erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® und Ergot-Derivaten ist kontraindiziert.

<b>DIREKT WIRKENDE HEPATITIS-C-VIRUS (HCV) ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL</b>		
<b>NS34A-Inhibitoren</b>		
Boceprevir Telaprevir	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnten diese antiviralen Arzneimittel die Plasmakonzentrationen von DRV und/oder COBI vermindern und die intrazelluläre Aktivierung und die klinische antivirale Wirksamkeit von TAF nachteilig beeinflussen. SYMTUZA® könnte die Plasmakonzentrationen dieser antiviralen Arzneimittel vermindern.	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® mit Boceprevir oder Telaprevir wird nicht empfohlen.
Simeprevir	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Simeprevir erhöht. Simeprevir könnte die Plasmakonzentrationen von DRV und/oder COBI erhöhen.	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® mit Simeprevir wird nicht empfohlen.
Daclatasvir Ledipasvir Sofosbuvir	Basierend auf theoretischen Überlegungen werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® und Sofosbuvir, Sofosbuvir/Ledipasvir oder Daclatasvir ist ohne Dosisanpassungen möglich.
<b>Pflanzliche Arzneimittel</b>		
Johanniskraut ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Basierend auf theoretischen Überlegungen kann Johanniskraut die Exposition gegenüber DRV/COBI (CYP3A4-Induktion) und TAF vermindern. (Pgp-Induktion)	Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® mit diesen Arzneimitteln ist kontraindiziert.

<b>HMG-COA-REDUKTASE-INHIBITOREN</b>		
Atorvastatin Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin Rosuvastatin	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren erhöht. (CYP3A- und/oder Transport-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung eines HMG-CoA-Reduktaseinhibitors und SYMTUZA® kann die Plasmakonzentrationen des Lipidsenkers erhöhen, was zu Nebenwirkungen wie Myopathie führen kann. Wenn der Wunsch zu einer Anwendung von HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren und SYMTUZA® besteht, wird empfohlen, mit der geringstmöglichen Dosis zu beginnen und dann bei gleichzeitiger Überwachung der Sicherheitsparameter bis zur gewünschten klinischen Wirkung aufzutitrieren.
Lovastatin Simvastatin		Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® und Lovastatin und Simvastatin ist kontraindiziert.
<b>H<sub>2</sub>-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Cimetidin Famotidin Nizatidin Ranitidin	Basierend auf theoretischen Überlegungen werden keine mechanismusbasierten Wechselwirkungen erwartet.	SYMTUZA® kann mit H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten ohne Dosisanpassungen angewendet werden.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Immunsuppressiva erhöht. (CYP3A-Inhibition) Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin die Tenofovir-Plasmakonzentration erhöht. (P-gp-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit SYMTUZA® muss eine therapeutische Medikamentenüberwachung des jeweiligen Immunsuppressivums stattfinden.
Everolimus		Die gleichzeitige Anwendung von Everolimus und SYMTUZA® wird nicht empfohlen.
<b>INHALATIVE BETA-AGONISTEN</b>		
Salmeterol	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Salmeterol erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und SYMTUZA® wird nicht empfohlen. Die Kombination kann zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Nebenwirkungen mit Salmeterol, einschließlich QT-Verlängerung, Palpitationen und Sinustachykardie führen.

<b>NARKOTIKA/BEHANDLUNG VON OPIOIDABHÄNGIGKEIT</b>		
Buprenorphin/Naloxon	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und/oder Norbuprenorphin erhöhen.	Eine Dosisanpassung für Buprenorphin bei gleichzeitiger Anwendung mit SYMTUZA® dürfte nicht erforderlich sein, es wird jedoch eine sorgfältige klinische Überwachung auf Zeichen einer Opiattoxizität empfohlen.
Methadon	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Methadon erhöhen.  Bei RTV-geboostertem DRV wurde eine leichte Verminderung der Plasmakonzentrationen von Methadon beobachtet. Für weitergehende Informationen siehe Fachinformation von DRV.	Es ist keine Dosisanpassung von Methadon erforderlich, wenn die gleichzeitige Anwendung mit SYMTUZA® begonnen wird. Da bei einigen Patienten eine Dosisanpassung erforderlich sein kann, wird bei der Erhaltungstherapie eine klinische Überwachung empfohlen.
Fentanyl Oxycodon Tramadol	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen der Analgetika erhöhen. (CYP2D6- und/oder CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von SYMTUZA® mit diesen Analgetika wird eine klinische Überwachung empfohlen.
<b>ESTROGENHALTIGE KONTRAZEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol Norethisteron	Basierend auf theoretischen Überlegungen könnte DRV/COBI die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und/oder Norethisteron verändern.	Für die Anwendung von SYMTUZA® mit oralen Kontrazeptiva können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Alternative Methoden zur Empfängnisverhütung sollten in Betracht gezogen werden.

<b>PHOSPHODIESTERASE, TYP5- (PDE5) INHIBITOREN</b>		
Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion Sildenafil Tadalafil Vardenafil  Avanafil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser PDE5-Inhibitoren erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Die gleichzeitige Anwendung von PDE5-Inhibitoren zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und SYMTUZA® sollte mit Vorsicht erfolgen. Ist eine gleichzeitige Anwendung von Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil und SYMTUZA® indiziert, so empfiehlt sich für Sildenafil eine Einzeldosis von höchstens 25 mg in 48 Stunden, für Vardenafil eine Einzeldosis von höchstens 2,5 mg in 72 Std. und für Tadalafil eine Einzeldosis von höchstens 10 mg in 72 Std.  Die Kombination von Avanafil und SYMTUZA® ist kontraindiziert.
Zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie Sildenafil Tadalafil	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser PDE5-Inhibitoren erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Eine sichere und wirksame Dosis von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie bei gleichzeitiger Anwendung mit SYMTUZA® wurde nicht ermittelt. Es gibt ein erhöhtes Potential für sildenafilassoziierte Nebenwirkungen (einschließlich Sehstörungen, Hypotonie, verlängerte Erektion und Synkope). Daher ist eine gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie kontraindiziert.  Eine gleichzeitige Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie und SYMTUZA® wird nicht empfohlen.
<b>PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN</b>		
Dexlansoprazol Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Rabeprazol	Basierend auf theoretischen Überlegungen werden keine Wechselwirkungen erwartet.	SYMTUZA® kann ohne Dosisanpassungen gleichzeitig mit Protonenpumpeninhibitoren angewendet werden.

<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Midazolam (parenteral) Zolpidem	Basierend auf theoretischen Überlegungen ist zu erwarten, dass DRV/COBI die Plasmakonzentrationen dieser Sedativa/Hypnotika erhöht. (CYP3A-Inhibition)	Bei gleichzeitiger Anwendung von SYMTUZA® mit diesen Sedativa/Hypnotika wird eine klinische Überwachung empfohlen, und eine Dosisreduktion der Sedativa/Hypnotika sollte in Betracht gezogen werden.  Die gleichzeitige Anwendung von SYMTUZA® mit parenteralem Midazolam sollte mit Vorsicht erfolgen.  Wenn SYMTUZA® zusammen mit parenteral angewendetem Midazolam angewendet wird, soll dies in einer intensivmedizinischen oder vergleichbaren Einrichtung, die eine lückenlose klinische Überwachung und adäquate medizinische Betreuung im Falle von Atemdepression und/oder überlanger Sedierung sicherstellt, erfolgen. Eine Dosisanpassung für Midazolam muss erwogen werden, insbesondere, wenn mehr als eine Einzeldosis Midazolam angewendet wird.
Midazolam (oral) Triazolam		Die gleichzeitige Anwendung von oral eingenommenem Midazolam oder Triazolam mit SYMTUZA® ist kontraindiziert.

*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 für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **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.*

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung. Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen besitzt.

*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 für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **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 für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **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.*

Es sind keine spezifischen Überwachungsmaßnahmen für das Produkt vorgesehen, die über die Routineüberwachung hinausgehen [2].

Eine Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen findet sich in Tabelle 3-31.

Tabelle 3-31: Risikominimierende Maßnahmen/Zusammenfassung

<b>Risiko</b>	<b>Routine risikominimierende Maßnahmen</b>	<b>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen</b>
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Schwere Hautreaktionen	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in den Abschnitten 4.4 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation geeignete Informationen und Anweisungen bereitgestellt.	Keine
Hepatotoxizität	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.3 (Kontraindikationen), 4.4 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen), 4.8 (Nebenwirkungen) und 5.2 (Pharmakokinetik) der Fachinformation geeignete Informationen und Anweisungen bereitgestellt.	Keine
Hyperglykämie	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in den Abschnitten 4.4 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation geeignete Informationen und Anweisungen bereitgestellt.	Keine
Lipidanomalien	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in den Abschnitten 4.4 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation geeignete Informationen und Anweisungen bereitgestellt.	Keine
Immunrekonstitutionssyndrom	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in den Abschnitten 4.4 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation geeignete Informationen und Anweisungen bereitgestellt.	Keine

<b>Risiko</b>	<b>Routine risikominimierende Maßnahmen</b>	<b>Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen</b>
Arzneimittelwechselwirkungen	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in den Abschnitten 4.3 (Kontraindikationen), 4.4 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) und 4.5 (Wechselwirkungen) der Fachinformation geeignete Informationen und Anweisungen bereitgestellt.	Keine
Hepatische Exazerbationen bei Patienten mit HIV/HBV-Koinfektion	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in Abschnitt 4.4 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) der Fachinformation geeignete Informationen und Anweisungen bereitgestellt.	Keine
Pankreatitis	Im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation werden geeignete Informationen bereitgestellt.	Keine
Resistenzentwicklung	In den Abschnitten 4.1 (Indikation), 4.4 (Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen) und 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) der Fachinformation werden geeignete Informationen bereitgestellt.	Keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Ereignisse bei koronarer Herzkrankheit	Keine vorgeschlagen.	Keine
Renale Toxizität	Um den verschreibenden Arzt zu unterstützen, werden in Abschnitt 4.4 der Fachinformation geeignete Informationen und Anweisungen bereitgestellt.	Keine
Knochenschädigungen aufgrund von möglicher proximalen renalen Tubulopathie/Verlust an Knochendichte	Keine vorgeschlagen.	Keine
Okulare Effekte (posteriore Uveitis)	Keine vorgeschlagen.	Keine
Konvulsionen	Keine vorgeschlagen.	Keine

*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 als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **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.*

Gemäß den Leitlinien sollen CD4<sup>+</sup>-T-Zellzahl und HIV-RNA bei Diagnosestellung und anschließend in zwei- bis drei monatigen Abständen bestimmt werden. Therapieeinleitung und -umstellung erfordern u.U. kurzfristigere Kontrollen. Nach Reduktion der HIV-RNA durch die Therapie <50 HIV-RNA-Kopien/ml sind Kontrollen alle 2–4 Monate empfohlen [3].

*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 für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **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, dem Risk-Management-Plan und den Leitlinien zur ART der HIV-1-Infektion 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. Janssen-Cilag (2017): Symtuza® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten. Stand: September 2017.
2. Janssen-Cilag International (2017): European Union Risk Management Plan (EU-RMP) D/C/F/TAF (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide Fixed Dose Combination). Version 1.2, EDMS-ERI-126629879,3.0.
3. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) (2016). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion, AWMF-Register-Nr.: 055-001. Verfügbar unter: [http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch\\_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20Oder%20HIV\\_Infektion.pdf](http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20Oder%20HIV_Infektion.pdf). Abgerufen am: 30.05.2017.