

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.11.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	18
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	19
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	27

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	24
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ART	Antiretrovirale Therapie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATV	Atazanavir
BMD	Knochendichte (Bone Mineral Density)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CMV	Zytomegalie-Virus
COBI	Cobicistat
CrCl	Kreatinin-Clearance
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EFV	Efavirenz
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
INI	Integrase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NSAID	Nicht-steroidale antiinflammatorische Arzneimittel
PI	Protease-Inhibitor
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
SBR	Unveränderte Fortführung der bestehenden Therapie (Stayed on Baseline Regimen)
SGB	Sozialgesetzbuch
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## **1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Gilead Sciences GmbH
<b>Anschrift:</b>	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Johannes Kandlbinder
<b>Position:</b>	Director Market Access & Reimbursement
<b>Adresse:</b>	Fraunhoferstraße 17 82152 Martinsried
<b>Telefon:</b>	+49 (0) 89 899890 80
<b>Fax:</b>	+49 (0) 89 899890 90
<b>E-Mail:</b>	<u><a href="mailto:Johannes.Kandlbinder@Gilead.com">Johannes.Kandlbinder@Gilead.com</a></u>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Gilead Sciences International Ltd., UK
<b>Anschrift:</b>	Cambridge CB21 6GT Vereinigtes Königreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil
<b>Handelsname:</b>	Stribild®
<b>ATC-Code:</b>	J05AR09
ATC-Code=Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Stribild® ist eine Fixkombination aus Elvitegravir (EVG; Integrase-Inhibitor [INI]), Cobicistat (COBI; pharmakologischer Booster), Emtricitabin (FTC; nukleos(t)idaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor [NRTI]) und Tenofovirdisoproxil (TDF; NRTI):

EVG inhibiert die virale Integrase und verhindert so den Einbau der HIV-Desoxyribonukleinsäure (DNA) in das Wirtsgenom und damit die Replikation des Virus; der CYP3A-Inhibitor COBI steigert die systemische Exposition von EVG.

COBI, selbst ohne antiretrovirale Aktivität, ist ein selektiver Inhibitor der CYP3A-Unterfamilie des Cytochrom-P450-Systems, der durch Hemmung des CYP3A-vermittelten Metabolismus die systemische Exposition von CYP3A-Substraten wie EVG steigert.

Nach intrazellulärer Phosphorylierung werden die NRTI FTC und TDF bei der reversen Transkription (Umschreibung der viralen Ribonukleinsäure in provirale DNA) als falsche Substrate in die DNA-Kette eingebaut, induzieren deren Abbruch und verhindern so die Virusreplikation.

### Weitere Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen

Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren inhibieren durch allosterische Hemmung die Reverse Transkriptase. Über die Inhibition der Protease verhindern Protease-

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Inhibitoren die Spaltung viraler Makromoleküle, wodurch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen. Entry-Inhibitoren blockieren entweder die Fusion zwischen Virus und CD4-Zelle oder inhibieren das Eindringen CCR5-troper Viren in die CD4-Zelle durch Bindung an CCR5-Korezeptoren.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Stribild wird auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von $\geq 35$ kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Stribild enthaltenen antiretrovirale Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) enthalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).	19. Oktober 2017 (Erweiterung des Anwendungsgebietes)	A
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>HIV=Humanes Immundefizienzvirus, TDF=Tenofoviridisoproxil</p> <p>Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation aufgeführt:</p> <p><b>Auszug aus 4.2:</b></p> <p><b>Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)</b></p> <p>Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.</p> <p><b>Dosierung</b></p> <p><i>Erwachsene und Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit mindestens 35 kg Körpergewicht</i></p> <p>Eine Tablette einmal täglich zum Essen.</p> <p>Wenn der Patient die Einnahme von Stribild um bis zu 18 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zum Essen nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Stribild um mehr als 18 Stunden versäumt und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.</p> <p>Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Stribild erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen.</p> <p><i>Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Die Anwendung von Stribild bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von Stribild bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Stribild nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Stribild bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>Wenn Stribild bei Patienten, die mit HIV und dem Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, abgesetzt wird, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p><i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild bei Kindern unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht &lt;35 kg ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).</p> <p><b>Art der Anwendung</b></p> <p>Stribild sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerteilt werden.</p> <p><b>Auszug aus 4.4:</b></p> <p>Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.</p> <p><b>Auswirkungen auf Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen</b></p> <p>Die langfristigen Auswirkungen von Tenofoviridisoproxilfumarat hinsichtlich Knochen - und Nierentoxizität sind ungewiss. Zudem kann die Reversibilität der renalen Toxizität nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden. Deshalb wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um das Nutzen Risiko Verhältnis der Behandlung von Fall zu Fall angemessen zu beurteilen, die geeignete Überwachung während der Behandlung festzulegen (einschließlich der Entscheidung für einen Behandlungsabbruch) und den Supplementierungsbedarf abzuwägen.</p> <p><b>Wirkung auf die Nieren</b></p> <p>Nebenwirkungen auf die Nieren, die dem Bild einer proximalen renalen Tubulopathie entsprachen, wurden bei HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis &lt;12 Jahren in einer klinischen Studie mit Tenofoviridisoproxilfumarat berichtet (GS-US-104-0352) (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation).</p> <p><b>Überwachung der Nierenfunktion</b></p> <p>Die Nierenfunktion (Kreatinin Clearance, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin) sollte vor Behandlungsbeginn bestimmt werden. Kreatinin Clearance, Serumphosphat, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin sollten während der Behandlung wie bei HIV-1-infizierten Erwachsenen überwacht werden (siehe oben).</p> <p><b>Nierenbehandlung</b></p> <p>Wenn bei einem mit Stribild behandelten Kind oder Jugendlichen eine Serumphosphat Konzentration von &lt;0,96 mmol/l (3,0 mg/dl) bestätigt wird, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut überprüft werden, einschließlich der Konzentrationsbestimmung von Glukose und Kalium im Blut sowie der Konzentration von Glukose im Urin (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation, proximale Tubulopathie). Wenn renale Auffälligkeiten vermutet oder nachgewiesen werden, sollte ein Nephrologe hinzugezogen werden, um eine Behandlungsunterbrechung zu erwägen. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Stribild erwogen werden. Wie bei Erwachsenen sollte auch bei Jugendlichen mit nachgewiesenem Serumkreatinin Anstieg von mehr als 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) gegenüber dem Ausgangswert die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden (siehe oben).</p> <p><b>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko renaler Toxizitäten</b></p> <p>Es gelten dieselben Empfehlungen wie für Erwachsene (siehe unten bei Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln).</p> <p><b>Nierenfunktionsstörung</b></p> <p>Die Anwendung von Stribild bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung sollte keine Behandlung mit Stribild begonnen werden. Bei Kindern und Jugendlichen, die während der Behandlung mit Stribild eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, sollte die Behandlung abgesetzt werden.</p> <p><b>Wirkung auf die Knochen</b></p> <p>Tenofoviridisoproxilfumarat kann eine Abnahme der BMD bewirken. Die langfristigen Auswirkungen der mit Tenofoviridisoproxilfumarat einhergehenden BMD Veränderungen auf die Knochengesundheit und ein künftiges Risiko für Knochenbrüche sind derzeit unbekannt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).</p> <p>In einer klinischen Studie mit HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Patienten im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren (N=50) wurden nach der Behandlung mit Stribild geringgradige Abnahmen der mittleren BMD-Z-Scores beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).</p> <p>Wenn bei Kindern und Jugendlichen Auffälligkeiten an Knochen vermutet oder nachgewiesen werden, sollte ein Endokrinologe und/oder Nephrologe hinzugezogen werden.</p> <p><b>HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis B- oder C-Koinfektion</b></p> <p>Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.</p> <p>Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit Hepatitis B Koinfektion (HBV) sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.</p> <p>Bitte beachten Sie bei gleichzeitiger antiviraler Therapie zur Behandlung einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel. Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil (als Fumarat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis B-Infektion eingesetzt werden.</p> <p>Das Absetzen der Therapie mit Stribild bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV Koinfektion, die Stribild absetzen, sollten</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>auch noch mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Der Beginn einer Hepatitis B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.</p> <p><b>Lebererkrankung</b></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild wurde bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht, während die pharmakokinetischen Eigenschaften von Elvitegravir, Cobicistat und Tenofovir bei Patienten mit mittelgradigen Leberfunktionsstörungen untersucht wurden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Stribild nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Stribild erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.</p> <p><b>Gewicht und metabolische Parameter</b></p> <p>Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.</p> <p><b>Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero</b></p> <p>Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das in utero gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.</p> <p><b>Immun-Reaktivierungs-Syndrom</b></p> <p>Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.</p> <p>Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.</p> <p><b>Opportunistische Infektionen</b></p> <p>Patienten, die Stribild oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können dennoch opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.</p> <p><b>Osteonekrose</b></p> <p>Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.</p> <p><b>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln</b></p> <p>Stribild wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p>Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil (als Fumarat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis B Infektion eingesetzt werden, oder mit anderen Arzneimitteln, die Tenofoviralfenamid enthalten.</p> <p><b>Gleichzeitige Anwendung mit nephrotoxischen Arzneimitteln</b></p> <p>Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel, z. B. einem Aminoglykosid, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin 2 (auch als Aldesleukin bezeichnet) sollte die Einnahme von Stribild vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Ist die gleichzeitige Einnahme von Stribild und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.</p> <p>Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat Fälle</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p>von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nicht steroidal entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAID) berichtet. Falls Stribild gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.</p> <p><b>Vorschriften zur Kontrazeption</b></p> <p>Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten entweder ein hormonelles Kontrazeptivum mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol und mit Norgestimat als Gestagen oder eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.</p> <p><b>Verabreichung mit bestimmten Hepatitis C Virostatika</b></p> <p>Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthält. Im Umfeld von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gleichzeitigen Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und Stribild müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Stribild zusammen mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhalten, müssen auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.</p> <p><b>Sonstige Bestandteile</b></p> <p>Stribild enthält Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.</p> <p><b>Auszug aus 5.1:</b></p> <p><b>Kinder und Jugendliche</b></p> <p><b>Studien mit Stribild</b></p> <p>Die Wirksamkeit und Sicherheit von Stribild bei HIV-1-infizierten, nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren basiert auf der Analyse von 48-Wochen-Daten aus der einarmigen, offenen Studie GS-US-236-0112 (N=50). Das mittlere Alter lag bei 15 Jahren (Bereich 12–17), 70% waren männlich, 68% schwarz, 28% asiatisch. Zu Studienbeginn lag die mittlere HIV-1-RNA-Konzentration bei 4,60 log<sub>10</sub> Kopien/ml, die mittlere CD4+-Zellzahl bei 399 Zellen/mm<sup>3</sup> (Bereich 133–734) und der mittlere CD4+-Prozentanteil bei 20,9 % (Bereich 4,5%–41,1%). Zwanzig Prozent hatten zu Studienbeginn eine HIV-1-RNA-Plasmakonzentration von &gt;100.000 Kopien/ml.</p> <p>In Woche 48 erreichten 44 von 50 (88%) mit Stribild behandelte Jugendliche &lt;50 Kopien/ml HIV-1-RNA, und 4 erreichten ≥50 Kopien/ml HIV-1-RNA; 1 Patient brach die Behandlung ab, und für 1 Patient lagen keine virologischen Daten für Woche 48 vor. Die mittlere Abnahme an HIV-1-RNA lag bei –3,16 log<sub>10</sub> Kopien/ml, und die mittlere Zunahme an CD4+-Zellen betrug 229 Zellen/mm<sup>3</sup>. Bis Woche 48 wurde keine Resistenzenentwicklung gegen Stribild entdeckt.</p> <p><b>Studien mit Emtricitabin</b></p> <p>Bei Babys und Kindern im Alter von über 4 Monaten konnte die Mehrzahl der Patienten, die Emtricitabin einnahmen, bis Woche 48 eine vollständige Suppression der HIV-1-RNA erreichen oder aufrechterhalten (89% erreichten ≤400 Kopien/ml und 77% erreichten ≤50 Kopien/ml).</p> <p><b>Studien mit Tenofoviridisoproxilfumarat</b></p> <p>In der Studie GS-US-104-0321 wurden 87 HIV-1-infizierte, vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren über 48 Wochen mit Tenofoviridisoproxilfumarat (n=45) oder Placebo (n=42) in Kombination mit einer optimierten Rahmenbehandlung (OBR, optimised background regimen) behandelt. Aufgrund von Beschränkungen der Studie wurde basierend auf den Plasma HIV-1-RNA-Spiegeln in Woche 24 kein Vorteil von Tenofoviridisoproxilfumarat gegenüber Placebo gezeigt.</p> <p>Bei Patienten, die mit Tenofoviridisoproxilfumarat oder Placebo behandelt wurden, lag zu Studienbeginn der mittlere BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule bei –1,004 bzw. –0,809 und der mittlere Gesamtkörper BMD Z-Score bei –0,866 bzw. –0,584. Die mittleren Veränderungen in Woche 48 (Ende der doppelblinden Phase) betragen für die Tenofoviridisoproxilfumarat- und Placebogruppe jeweils –0,215 und –0,165 beim BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule und –0,254 bzw. –0,179 beim Gesamtkörper BMD Z-Score. Die mittlere BMD-Zunahmerate war in der Tenofoviridisoproxilfumarat Gruppe geringer als in der Placebogruppe. In Woche 48 zeigten sechs Jugendliche in der Tenofoviridisoproxilfumarat Gruppe und ein Jugendlicher in der Placebogruppe eine signifikante BMD-Abnahme in der Lendenwirbelsäule (definiert als &gt;4 % Abnahme). Bei den 28 Patienten, die über 96 Wochen mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden, nahmen die BMD Z-Scores für die Lendenwirbelsäule um –0,341 und für den Gesamtkörper um –0,458 ab.</p> <p>In der Studie GS-US-104-0352 wurden 97 vorbehandelte Patienten im Alter von 2 bis &lt;12 Jahren mit stabiler virologischer Suppression unter Stavudin- oder Zidovudin-haltigen Behandlungsregimes randomisiert, sodass über 48 Wochen entweder Stavudine oder Zidovudin gegen Tenofoviridisoproxilfumarat ausgetauscht (n = 48) oder das ursprüngliche Behandlungsregime beibehalten wurde (n = 49). In Woche 48 hatten 83% der Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat Gruppe und 92% der Patienten in der Behandlungsgruppe mit Stavudin oder Zidovudin HIV-1-RNA Konzentrationen von &lt;400 Kopien/ml. Der unterschiedliche Anteil von Patienten, die in Woche 48 &lt;400 Kopien/ml aufrechterhalten konnten, wurde hauptsächlich durch die höhere Anzahl an Studienabbrüchen in der Tenofoviridisoproxilfumarat Behandlungsgruppe beeinflusst. Wenn fehlende Daten ausgeschlossen wurden, hatten 91% der Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat Behandlungsgruppe und 94% der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Behandlungsgruppe in Woche 48 eine HIV-1-RNA Konzentration von &lt;400 Kopien/ml.</p> <p>Bei Kindern und Jugendlichen wurden Abnahmen des BMD berichtet. Bei mit Tenofoviridisoproxilfumarat, Stavudin oder Zidovudin behandelten Patienten lag zu Studienbeginn der mittlere BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule bei –1,034 bzw. –0,498 und der Gesamtkörper-BMD Z-Score bei –0,471 bzw. –0,386. Die mittleren Veränderungen in Woche 48 (Ende der randomisierten Phase) betragen für die Tenofoviridisoproxilfumarat- und Stavudin- oder Zidovudin-Gruppen jeweils 0,032 bzw. 0,087 für den BMD Z-Score der</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<p>Lendenwirbelsäule und <math>-0,184</math> bzw. <math>-0,027</math> für den Gesamtkörper-BMD Z-Score. Die mittlere Knochenzuwachsrate für die Lendenwirbelsäule in Woche 48 war zwischen der Tenofoviridisoproxilfumarat- und der Stavudin- oder Zidovudin-Behandlungsgruppe ähnlich. Der Gesamt-Knochenzuwachs war in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Behandlungsgruppe geringer als in der Stavudin- oder Zidovudin-Behandlungsgruppe. Ein mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelter und kein mit Stavudin oder Zidovudin behandelter Patient zeigte in Woche 48 eine signifikante (<math>&gt;4\%</math>) BMD-Abnahme der Lendenwirbelsäule. Bei den 64 über 96 Wochen mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patienten nahmen die BMD Z-Scores für die Lendenwirbelsäule um <math>-0,012</math> und für den Gesamtkörper um <math>-0,338</math> ab. Die BMD Z-Scores waren nicht für Körpergröße und Körpergewicht adjustiert.</p> <p>In der Studie GS-US-104-0352 brachen 4 von 89 Kindern und Jugendlichen die Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat aufgrund von Nebenwirkungen ab, die dem Bild einer proximalen Tubulopathie entsprachen (mediane Tenofoviridisoproxilfumarat Exposition 104 Wochen).</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).</p>		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
<p>Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).</p>	<p>24. Mai 2013</p>
<p>HIV=Humanes Immundefizienzvirus  Im Folgenden werden relevante Auszüge aus den Abschnitten 4.2, 4.4 und 5.1 der Fachinformation aufgeführt:  <b>Auszug aus 4.2:</b>  <b>Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)</b>  Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist.  <b>Dosierung</b>  <i>Erwachsene und Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit mindestens 35 kg Körpergewicht</i>  Eine Tablette einmal täglich zum Essen.  Wenn der Patient die Einnahme von Stribild um bis zu 18 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zum Essen nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Stribild um mehr als 18 Stunden versäumt und es fast Zeit für die nächste Dosis ist, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.  Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Stribild erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen.</p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p><i>Ältere Patienten</i></p> <p>Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten im Alter von über 65 Jahren erlauben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Bei älteren Patienten sollte Stribild mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p><i>Erwachsene mit Nierenfunktionsstörung</i></p> <p>Bei Patienten mit einer CrCl unter 70 ml/min sollte keine Therapie mit Stribild eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Bezüglich der Einleitung der Therapie mit Stribild bei Patienten mit einer CrCl unter 90 ml/min siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p>Stribild sollte abgesetzt werden, wenn unter der Behandlung mit Stribild die CrCl auf einen Wert unter 50 ml/min abfällt, da in diesem Fall eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich ist, die mit der Fixkombination nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Bezüglich Patienten mit einer CrCl, die während der Behandlung mit Stribild unter 70 ml/min fällt, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.</p> <p><i>Leberfunktionsstörung</i></p> <p>Eine Dosisanpassung von Stribild bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klasse C) wurde Stribild nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Stribild bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Wenn Stribild bei Patienten, die mit HIV und dem Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, abgesetzt wird, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p> <p><i>Art der Anwendung</i></p> <p>Stribild sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerteilt werden.</p> <p><b><u>Auszug aus 4.4:</u></b></p> <p>Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.</p> <p><b>Auswirkungen auf Nieren und Knochen bei Erwachsenen</b></p> <p><i>Wirkung auf die Nieren</i></p> <p>Emtricitabin und Tenofovir werden hauptsächlich über die Nieren durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofoviridisoproxilfumarat berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).</p> <p>Es liegen zurzeit unzureichende Daten vor, um bestimmen zu können, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Cobicistat mit einem größeren Risiko renaler Nebenwirkungen assoziiert ist im Vergleich zu Behandlungsregimen, die Tenofoviridisoproxilfumarat ohne Cobicistat enthalten.</p> <p>Patienten, die bereits eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben, unabhängig von der Entwicklung der Nierenfunktion nach dem Absetzen, dürfen nicht mit Stribild behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).</p> <p><i>Überwachung der Nierenfunktion:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vor Beginn der Behandlung mit Stribild Bei allen Patienten sollte die CrCl berechnet und die Glukose- und Proteinkonzentration im Urin bestimmt werden. Bei Patienten mit einer CrCl &lt;70 ml/min sollte keine Therapie mit Stribild eingeleitet werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit einer CrCl &lt;90 ml/min keine Therapie mit Stribild eingeleitet wird, außer wenn Stribild, nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen, die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt.</li> <li>• Während der Behandlung mit Stribild Cobicistat hemmt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und kann einen leichten Anstieg des Serumkreatinins und eine leichte Abnahme der CrCl bewirken (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten, bei denen ein gesicherter Anstieg des Serumkreatinins von mehr als 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) gegenüber dem Ausgangswert vorliegt, sollten hinsichtlich der renalen Sicherheit engmaschig überwacht werden. Siehe auch unter Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln unten.</li> </ul> <p><i>Nierenbehandlung</i></p> <p>Bei einem Serumphosphat Spiegel &lt;0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) oder einer auf &lt;70 ml/min erniedrigten CrCl sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es wird empfohlen, dass Stribild bei Patienten mit einer CrCl, die während der Behandlung auf &lt;70 ml/min abfällt, abgesetzt wird. Wenn jedoch der potentielle Nutzen dieser Kombination antiretroviraler Wirkstoffe die möglichen Risiken bei Fortsetzung der Therapie für den jeweiligen Patienten überwiegt, ist ein Absetzen der Therapie nicht erforderlich. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Stribild erwogen werden.</p> <p>Bei Patienten, bei denen die CrCl gesichert auf &lt;50 ml/min fällt oder bei denen der Serumphosphat Spiegel auf &lt;0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) sinkt, sollte die Behandlung mit Stribild abgesetzt werden (da die erforderlichen Anpassungen des Dosierungsintervalls bei Anwendung dieser Fixkombination nicht erreicht werden können) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Wirkung auf die Knochen</i></p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>In der Phase 3 Studie GS-US-236-0103 wurde die Knochenmineraldichte (kurz: Knochendichte) in einer nicht randomisierten Untergruppe von 120 Patienten (n=54 in der Stribild-Gruppe; n=66 in der Gruppe mit durch Ritonavir-geboostertem Atazanavir (ATV/r) plus Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/TDF)) untersucht. Die mittlere prozentuale Abnahme der Knochendichte von Studienbeginn bis Woche 144 in der Stribild-Gruppe war vergleichbar mit der in der ATV/r+FTC/TDF Gruppe, gemessen an der Lendenwirbelsäule (-1,43% versus -3,68%) und an der Hüfte (-2,83% versus -3,77%). In den Phase 3 Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 traten Knochenfrakturen bei 27 Patienten (3,9%) in der Stribild-Gruppe, 8 Patienten (2,3%) in der Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat- (EFV/FTC/TDF)Gruppe und 19 Patienten (5,4%) in der ATV/r+FTC/TDF-Gruppe auf.</p> <p>In einer kontrollierten klinischen Studie über 144 Wochen, die Tenofovirdisoproxilfumarat mit Stavudin in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten verglich, wurde in beiden Behandlungsgruppen ein leichtes Absinken der Knochendichte der Hüfte und Wirbelsäule beobachtet. Das Absinken der Knochendichte der Wirbelsäule und die Veränderungen der Knochen-Biomarker gegenüber dem Ausgangswert waren nach 144 Wochen signifikant größer in der mit Tenofovirdisoproxilfumarat behandelten Patientengruppe. Das Absinken der Knochendichte der Hüfte war in dieser Gruppe bis zur Woche 96 signifikant größer. Es bestand allerdings kein erhöhtes Fraktur-Risiko oder kein Anzeichen auf klinisch relevante Knochenveränderungen über 144 Wochen.</p> <p>In anderen (prospektiven und Querschnitts-) Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofovirdisoproxilfumarat im Rahmen einer Behandlung erhielten, die einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltet. Bei Patienten mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko sollten alternative Behandlungen in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Knochenveränderungen (selten mitursächlich für Frakturen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Verdacht auf Knochenveränderungen sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.</p> <p><b>HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis B- oder C-Koinfektion</b></p> <p>Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf.</p> <p>Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit Hepatitis B Koinfektion (HBV) sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.</p> <p>Bitte beachten Sie bei gleichzeitiger antiviraler Therapie zur Behandlung einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel. Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovirdisoproxil (als Fumarat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis B-Infektion eingesetzt werden.</p> <p>Das Absetzen der Therapie mit Stribild bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV Koinfektion, die Stribild absetzen, sollten auch noch mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Der Beginn einer Hepatitis B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.</p> <p><b>Lebererkrankung</b></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild wurde bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht, während die pharmakokinetischen Eigenschaften von Elvitegravir, Cobicistat und Tenofovir bei Patienten mit mittelgradigen Leberfunktionsstörungen untersucht wurden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Stribild nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Stribild erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).</p> <p>Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.</p> <p><b>Gewicht und metabolische Parameter</b></p> <p>Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.</p> <p><b>Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero</b></p> <p>Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das in utero gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.</p> <p><b>Immun-Reaktivierungs-Syndrom</b></p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.</p> <p>Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.</p> <p><b>Opportunistische Infektionen</b></p> <p>Patienten, die Stribild oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können dennoch opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.</p> <p><b>Osteonekrose</b></p> <p>Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.</p> <p><b>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln</b></p> <p>Stribild wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).</p> <p>Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil (als Fumarat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis B Infektion eingesetzt werden, oder mit anderen Arzneimitteln, die Tenofoviralfenamid enthalten.</p> <p><b>Gleichzeitige Anwendung mit nephrotoxischen Arzneimitteln</b></p> <p>Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel, z. B. einem Aminoglykosid, Amphotericin B, Foscarin, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin 2 (auch als Aldesleukin bezeichnet) sollte die Einnahme von Stribild vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Ist die gleichzeitige Einnahme von Stribild und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.</p> <p>Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nicht steroidal antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAID) berichtet. Falls Stribild gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.</p> <p><b>Vorschriften zur Kontrazeption</b></p> <p>Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten entweder ein hormonelles Kontrazeptivum mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol und mit Norgestimat als Gestagen oder eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.</p> <p><b>Verabreichung mit bestimmten Hepatitis-C-Virostatika</b></p> <p>Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt. Im Umfeld von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker wurde die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat nicht bestätigt. Die möglichen Risiken und Vorteile einer gleichzeitigen Verabreichung von Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir und Stribild müssen abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Patienten, die Stribild zusammen mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhalten, müssen auf mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse überwacht werden.</p> <p><b>Ältere Patienten</b></p> <p>Zur Anwendung von Stribild bei Patienten im Alter von über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Stribild Vorsicht geboten.</p> <p><b>Sonstige Bestandteile</b></p> <p>Stribild enthält Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dieses Arzneimittel nicht einnehmen.</p> <p><b>Auszug aus 5.1:</b></p> <p><b>Klinische Erfahrung</b></p> <p>Die Wirksamkeit von Stribild bei HIV-1 infizierten, nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten basiert auf der Auswertung der 144-Wochen-Daten aus zwei randomisierten, doppelt verblindeten, aktiv kontrollierten Phase 3-Studien, GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 (n=1.408). Die Wirksamkeit von Stribild bei HIV-1-infizierten, virologisch supprimierten erwachsenen Patienten basiert auf der Auswertung der 48-Wochen-Daten aus zwei randomisierten, offenen Studien (Studie GS-US-236-0115 und GS-US-236-0121) und einer einarmigen, offenen Studie (Studie GS-US-236-0123) (n=910; 628 Patienten erhielten Stribild).</p> <p><b>Nicht vorbehandelte, HIV-1-infizierte erwachsene Patienten</b></p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>In Studie GS-US-236-0102 wurden HIV-1-infizierte, nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten einmal täglich mit Stribild oder einmal täglich mit der Fixkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (EFV/FTC/TDF) behandelt. In Studie GS-US-236-0103 wurden HIV-1-infizierte, nicht antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten einmal täglich mit Stribild oder einmal täglich mit durch Ritonavir geboostertem Atazanavir (ATV/r) plus der Fixkombination Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/TDF) behandelt. Bei beiden Studien wurde in der 48. Woche die virologische Ansprechrate in beiden Behandlungsgruppen ausgewertet. Das virologische Ansprechen war definiert als Erreichen einer Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze (&lt;50 HIV-1-RNA-Kopien/ml, „Snapshot-Analyse“).</p> <p>Die Merkmale zu Studienbeginn und die Behandlungsergebnisse in den Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 sind in den Tabellen 3 und 4 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Stribild erfüllte bei der Senkung der HIV-1-RNA-Last auf &lt;50 Kopien/ml die Kriterien der Nichtunterlegenheit gegenüber Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat und gegenüber Atazanavir/Ritonavir+Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat.</p> <p>In der Studie GS-US-236-0102 betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen 239 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Stribild behandelten Patienten und 206 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit EFV/FTC/TDF behandelten Patienten. Nach 144 Wochen betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert 321 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Stribild behandelten Patienten und 300 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit EFV/FTC/TDF behandelten Patienten. In der Studie GS-US-236-0103 betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen 207 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Stribild behandelten Patienten und 211 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit ATV/r+FTC/TDF behandelten Patienten. Nach 144 Wochen betrug der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert 280 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Stribild behandelten Patienten und 293 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit ATV/r+FTC/TDF behandelten Patienten.</p> <p><b>Virologisch supprimierte, HIV-1-infizierte Patienten</b></p> <p>In der Studie GS-US-236-0115 und der Studie GS-US-236-0121 mussten die Patienten entweder ihr erstes oder zweites antiretrovirales Regime ohne virologisches Versagen in der Vorgeschichte erhalten haben. Die Patienten durften keine aktuelle oder vorhergehende Resistenz gegen die antiretroviralen Bestandteile von Stribild aufweisen und mussten mindestens 6 Monate vor dem Screening unter einem PI+RTV oder einem NNRTI in Kombination mit FTC/TDF supprimiert sein (HIV-1-RNA-Wert von &lt;50 Kopien/ml). Die Patienten wurden wie folgt im Verhältnis 2:1 randomisiert: Entweder Umstellung auf Stribild oder Verbleib auf ihrem antiretroviralen Regime zu Studienbeginn (stayed on baseline regimen; SBR) für 48 Wochen. In der Studie GS-US-236-0115 waren die virologischen Erfolgsraten wie folgt: 93,8% (272 von 290 Patienten) unter Stribild; 87,1% (121 von 139 Patienten) unter SBR. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen betrug 40 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Stribild behandelten Patienten und 32 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit PI+RTV+FTC/TDF behandelten Patienten. In der Studie GS-US-236-0121 waren die virologischen Erfolgsraten wie folgt: 93,4% (271 von 290 Patienten) unter Stribild und 88,1% (126 von 143 Patienten) unter SBR. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen betrug 56 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit Stribild behandelten Patienten und 58 Zellen/mm<sup>3</sup> bei den mit NNRTI+FTC/TDF behandelten Patienten.</p> <p>In der Studie GS-US-236-0123 durften die Patienten zuvor ausschließlich Raltegravir in Kombination mit FTC/TDF als ihr erstes antiretrovirales Regime für mindestens 6 Monate erhalten haben. Die Patienten mussten mindestens 6 Monate vor Studieneinschluss stabil supprimiert sein, durften keine aktuelle oder vorhergehende Resistenz gegen die antiretroviralen Bestandteile von Stribild aufweisen und mussten einen HIV-1-RNA-Wert von &lt;50 Kopien/ml beim Screening aufweisen. Alle 48 Patienten, die mindestens eine Dosis Stribild erhielten, blieben bis Woche 48 supprimiert (HIV-1-RNA-Wert von &lt;50 Kopien/ml). Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert nach 48 Wochen betrug 23 Zellen/mm<sup>3</sup>.</p>	

### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	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
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. HIV=Humanes Immundefizienzvirus		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

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

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

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Es liegen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine formal nutzenbewertungsrelevanten Studien zu EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten jugendlichen Patienten vor. Entsprechend werden keine Ergebnisse zum Nutzen oder Zusatznutzen von EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten jugendlichen Patienten präsentiert.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. HIV=Humanes Immundefizienzvirus		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

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

Da keine nutzenbewertungsrelevanten Daten zur Bewertung von EVG/COBI/FTC/TDF bei antiretroviral vorbehandelten jugendlichen Patienten mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg vorliegen, wird formal **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

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

Die Zielpopulation für EVG/COBI/FTC/TDF sind somit antiretroviral vorbehandelte Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Die Kombination EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild<sup>®</sup>) ist bereits seit 2013 für HIV-infizierte Erwachsene verfügbar und wurde im Rahmen des mit der Europäischen Zulassungsbehörde vereinbarten pädiatrischen Entwicklungsplans nun auch für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg, die mit einem

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	101-123 <sup>b</sup>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Annahmen für das Jahr 2017 zur Berechnung der maximalen Spanne der Zielpopulation: alle Patienten der Zielpopulation sind vorbehandelte Patienten – entsprechend wechseln alle Patienten ihre antiretrovirale Therapie.</p> <p>GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend.				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥35 kg) mit HIV-1-Infektion	13.160,68 €	1.329.228,68 €- 1.618.763,64 € <sup>b</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 b: Annahmen für das Jahr 2017 zur Berechnung der maximalen Spanne der Zielpopulation: alle Patienten der Zielpopulation sind vorbehandelte Patienten – entsprechend wechseln alle Patienten ihre antiretrovirale Therapie.  
 GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus

*Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
1.329.228,68 €-1.618.763,64 € <sup>a</sup>

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

*Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend.				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung				

*Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.*

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
Nicht zutreffend.
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung

*Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 35$ kg) mit HIV-1-Infektion	Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.	Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von $\geq 35$ kg, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in EVG/COBI/FTC/TDF enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein TDF enthalten.	11.776,97 €- 17.829,40 €	1.189.473,97 €- 2.193.016,20 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in Fach- und Gebrauchsinformation sowie Risk-Management-Plan beschrieben. Die Therapie sollte nur durch einen Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung der HIV-Infektion erfahren ist. EVG/COBI/FTC/TDF sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerteilt werden. Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

EVG/COBI/FTC/TDF darf nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden, da dies potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen oder zum Verlust des virologischen Ansprechens und eventuell zur Resistenzentwicklung gegen EVG/COBI/FTC/TDF führen kann: Alfuzosin, Amiodaron, Chinidin, Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Cisaprid, Johanniskraut, Lovastatin, Simvastatin, Pimozid, Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie, oral angewendetes Midazolam, Triazolam.

In der Fachinformation sind folgende Warnhinweise aufgeführt:

- Auswirkungen auf Nieren und Knochen bei Erwachsenen
- Auswirkungen auf Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen
- HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis B- oder C-Koinfektion
- Lebererkrankung
- Gewicht und metabolische Parameter
- Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero
- Immun-Reaktivierungs-Syndrom
- Opportunistische Infektionen

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Osteonekrose
- Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln
- Ältere Patienten

Bei Patienten mit einer CrCl unter 70 mL/min sollte keine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF eingeleitet werden und EVG/COBI/FTC/TDF sollte abgesetzt werden, wenn unter der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF die CrCl auf einen Wert unter 50 mL/min abfällt, da in diesem Fall eine Anpassung des Dosierungsintervalls von FTC und TDF erforderlich ist, die mit der Fixkombination nicht erreicht werden kann.

Eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TDF bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klasse C) wurde EVG/COBI/FTC/TDF nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von EVG/COBI/FTC/TDF bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten im Alter von über 65 Jahren erlauben. Bei älteren Patienten sollte EVG/COBI/FTC/TDF mit Vorsicht angewendet werden.

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von EVG/COBI/FTC/TDF bei Schwangeren vor. Während der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden. EVG/COBI/FTC/TDF sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.