

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elvitegravir / Cobicistat / Emtricitabin /
Tenofoviralfenamid (Genvoya[®])*

Gilead Sciences GmbH

Modul 3A

*Zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen
Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Kindern (≥ 6 Jahre
und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg), wenn andere
Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten
ungeeignet sind. Bei dem HI-Virus dürfen keine
bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der
INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen
nachweisbar sein.*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	45
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	52
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	70
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	70
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	80
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	97
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	106
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.....	140
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	140
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	141
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	147
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	147
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	148

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression	18
Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993.....	20
Tabelle 3-3: Klinische und Labor-Kategorisierung der CDC-Klassifikation	20
Tabelle 3-4: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion	22
Tabelle 3-5: Indikation zur hochaktiven antiretroviralen Therapie	24
Tabelle 3-6: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie bei Kindern ≥ 6 bis < 12 Jahre ²	29
Tabelle 3-7: Prävalenz von HIV/AIDS in Deutschland	46
Tabelle 3-8: Inzidenz von HIV/AIDS in Deutschland	48
Tabelle 3-9: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten in Deutschland.....	49
Tabelle 3-10: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2013 bis 2021.....	51
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	53
Tabelle 3-12: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	57
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	57
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-15: Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten – beispielhafte Auswahl ^a	76
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	88
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	97
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	102
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	103
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	106

Tabelle 3-23: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Genvoya und anderen Arzneimitteln	125
Tabelle 3-24: Übersicht der Sicherheitsbedenken.....	142
Tabelle 3-25: Laufende und geplante Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung	143
Tabelle 3-26: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung	144

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ACTG	AIDS Clinical Trials Group
AGE _h IV	Comorbidity and Aging with HIV
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
APV	Aptivus
ART	Antiretrovirale Kombinationstherapie
ART-CC	Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration
ATV	Atazanavir
AUC	Area Under the Curve
AZT (auch ZDV)	Zidovudin (auch: Azidothymidin)
B2M	Beta-2 Mikroglobulin
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BID	Zweimal am Tag (Bis in Die)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
ClinSurv	Klinische Surveillance der HIV-Krankheit
CMV	Zytomegalie-Virus
COBI	Cobicistat
CPT	Child-Pugh-Turcotte
CrCl	Kreatinin-Clearance
CYP (CYP3A)	Cytochrom P450 (Cytochrome P450 Isoenzym 3A)
D:A:D	Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft

Abkürzung	Bedeutung
DDD	Defined Daily Dose
DHHS	Department of Health and Human Services
DLP	Data-Lock Point
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRV	Darunavir
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR (eGFR _{CG})	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) (eGFR nach Cockcroft-Gault [Kreatinin-Clearance])
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-Stage Renal Disease)
ETV	Etravirin
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GeSIDA	Grupo de Estudio del Sida-SEIMC
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High-Density Lipoprotein
HI-Virus/HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HPTN	HIV Prevention Trials Network
INI	Integrase-Inhibitor (Strangtransfer-Integrase-Inhibitor)
INR	Internationale Normalisierte Ratio
IU	International Unit
KI (CI)	Konfidenzintervall (Confidence Interval)

Abkürzung	Bedeutung
LAS	Lymphadenopathiesyndrom (Persistierende generalisierte Lymphadenopathie)
LPV	Lopinavir
MATE	Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (Multidrug and Toxin Extrusion Protein)
MVC	Maraviroc
NA-ACCORD	North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
OAT(P)	Organischer Anionen-Transporter (Polypeptid)
ÖAG	Österreichische AIDS-Gesellschaft
OHL	Orale Haarleukoplakie
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PDE	Phosphodiesterase
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
PSUR	Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
QD	Einmal am Tag (Quaque Die)
RAL	Raltegravir
RBP	Retinol-bindendes Protein
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SSRI	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin-Reuptake-Inhibitor)
STR	Single-Tablet-Regime
T-20	Enfuvirtid

Abkürzung	Bedeutung
TAF	Tenofoviralfenamid
TCA	Trizyklische Antidepressiva (Tricyclic Antidepressants)
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TFV	Tenofovir
TPV	Tipranavir
UACR	Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
UPCR	Protein/Kreatinin-Ratio im Urin
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Genvoya[®] wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) wie folgt angewendet:

- Bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg
- Bei Kindern ≥ 6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind.

Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI), Emtricitabin (FTC) oder Tenofovir (TFV) verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 [1].

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

Die Zulassung von Genvoya[®] für die Population der Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg) erfolgte am 19. November 2015. Mit der Zulassungserweiterung und entsprechenden Umformulierung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet nun auch die Teilpopulation der Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg), die in dem vorliegenden Dossier dargestellt wird.

Grundsätzlich unterscheidet man in der antiretroviralen Therapie zwei Patientenpopulationen:

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

Gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets gibt es für den Einsatz von Elvitegravir (EVG)/Cobicistat (COBI)/FTC/Tenofoviralfenamid (TAF) keine Beschränkung hinsichtlich des Behandlungsstatus, das heißt die Wirkstoffkombination ist sowohl für antiretroviral nicht-vorbehandelte als auch für antiretroviral vorbehandelte Patienten zugelassen. Entsprechend ergeben sich für die hier betrachtete Zulassungserweiterung zwei Teilpopulationen:

- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg)
- Antiretroviral vorbehandelte Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg)

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

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation

Für EVG/COBI/FTC/TAF wird als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg) folgende Wirkstoffkombination herangezogen:

- Eine antiretrovirale Therapie aus zwei nukleos(t)idischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): (Abacavir [ABC] oder Lamivudin [3TC] oder FTC) und einem nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI): (Efavirenz [EFV] oder Nevirapin [NVP]) oder einem Protease-Inhibitor (PI) (Atazanavir [ATV] oder Darunavir [DRV], jeweils geboostert mit Ritonavir [RTV; /r]).

Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation

Für die antiretroviral vorbehandelten Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg) wird folgende Wirkstoffkombination herangezogen:

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation

Im Beratungsverfahren gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 23. März 2017 (Beratungsanforderung 2017-B-009) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF (150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten) für die Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg) folgende zVT festgelegt [3]:

- Eine antiretrovirale Therapie aus zwei NRTI: (ABC oder 3TC oder FTC¹ oder Zidovudin [AZT]) und einem NNRTI: (EFV oder NVP) oder einem PI (Lopinavir [LPV] oder ATV/r oder DRV/r).

Die im Beratungsverfahren angefragte zVT bezieht sich auf das ursprünglich geplante Anwendungsgebiet und weicht insofern vom final zugelassenen Anwendungsgebiet ab, als dass Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg) dann mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt werden können, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind. Laut exaktem Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebietes bedeutet diese Einschränkung allerdings nicht, dass Toxizitäten im Hinblick auf alle vorhandenen und zugelassenen Substanzen, respektive Regime vorliegen müssen und somit für den Patienten keinerlei alternative Therapiemöglichkeiten mehr in Frage kommen. Demzufolge kann die vom G-BA vergebene zVT weiterhin als adäquat angesehen werden.

Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation

Im Beratungsverfahren gemäß § 8 AM-NutzenV vom 23. März 2017 (Beratungsanforderung 2017-B-009) wurde für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF (150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten) für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg) [3]:

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

Damit sind die von Gilead in den zum Beratungsgespräch vorgelegten Unterlagen für die beiden Teilpopulationen vorgeschlagenen zVT in den vom G-BA festgelegten zVT enthalten. Im Dossier wird somit der Festlegung des G-BA grundsätzlich gefolgt, allerdings bleiben einzelne der vom G-BA als zVT festgelegten Substanzen entsprechend der folgenden Ausführungen unberücksichtigt – dies auch vor dem Hintergrund, dass die Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen noch aus dem Jahr 2013 stammen:

¹ Da FTC und 3TC zulassungsgemäß nicht in Kombination eingesetzt werden dürfen [4-7], ergibt sich die Festlegung des Backbones wie folgt: ABC in Kombination mit 3TC oder FTC.

- Zwar in den pädiatrischen Leitlinien aufgrund der umfangreichen klinischen Evidenz zum Teil noch empfohlen, ist AZT aufgrund des ungünstigen Sicherheitsprofils heute nicht mehr als Standardtherapie zu betrachten. Als klinisch problematisch ist hier insbesondere die Lipoatrophie zu benennen – hier die entsprechenden Ausführungen aus der Fachinformation zu AZT/3TC: „Die Behandlung mit Zidovudin wird mit einem Verlust von subkutanem Fettgewebe in Verbindung gebracht, wobei ein Zusammenhang mit mitochondrialer Toxizität gesehen wird. Die Inzidenz und der Schweregrad der Lipoatrophie hängen mit der kumulativen Exposition zusammen. Dieser Verlust an Fettgewebe, der sich insbesondere im Gesicht, an den Extremitäten und dem Gesäß zeigt, ist beim Wechsel zu einem Zidovudin-freien Regime möglicherweise nicht reversibel.“ [8]. Ebenfalls problematisch sind die hämatologischen Nebenwirkungen (Anämie, Neutropenie und Leukopenie) und die in der Regel mit Hepatomegalie und Hepatosteatose assoziierte Laktatazidose. Für Erwachsene wird AZT aus diesem Grund explizit nicht mehr empfohlen: „Für die Kombination ZDV/3TC liegen langjährige Erfahrungen vor; sie muss jedoch zweimal täglich eingenommen werden. Die virologische Wirksamkeit ist mit TDF/FTC [...] und ABC/3TC [...] vergleichbar, die Abbruchrate aufgrund der Toxizität jedoch höher als unter TDF/FTC. Im Vergleich zu den beiden anderen Kombinationen ist der Anstieg der CD4+ T-Zellen etwas geringer [...]. Es zeigte sich ein deutlicherer Trend zur peripheren Lipoatrophie unter ZDV/3TC gegenüber TDF/FTC. Es wird daher nicht empfohlen.“ [9]. Für Kinder ist die Kombination aus ABC+3TC bevorzugt einzusetzen: „Im Hinblick auf NRTIs bestehen die meisten pädiatrischen Erfahrungen für die Kombinationen von AZT + 3TC, AZT + DDI und ABC + 3TC. Gute Erfahrungen bestehen auch mit FTC. PENTA 5 zeigte eine Überlegenheit von 3TC + ABC gegenüber AZT + 3TC sowie AZT + ABC [...]. Die Kombination 3TC + ABC ist daher außer bei Trägern von HLA-B*5701 primär einzusetzen.“ [10].
- Aus der Substanzklasse der PI wurden LPV, DRV und ATV als Kombinationspartner in der zVT für nicht-vorbehandelte Patienten festgelegt. Aufgrund des deutlich ungünstigeren Nebenwirkungsprofils wird LPV hier nicht berücksichtigt, zumal vor allem mit DRV ein deutlich verträglicherer und zumeist einmal täglich einzunehmender PI zur Verfügung steht. Dies entspricht auch der deutlich aktuelleren Deutsch-Österreichischen PI-Empfehlung bei Erwachsenen, in der sowohl DRV als auch ATV bevorzugt einzusetzen sind und LPV nur mehr als Alternative empfohlen wird – hier sprachen sich 40% der Experten dafür aus, LPV nicht mehr initial zu empfehlen: „LPV/r weist eine gute langfristige Wirksamkeit auf [...]. Es wird zweimal täglich gegeben; einmal tägliche Gabe ist bei unvorbehandelten Patienten möglich. Wesentliche Nebenwirkungen zeigen sich gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolisch (Anstieg der Serumlipide) [...]. In der D:A:D-Kohorte wurde eine kumulative Erhöhung des kardiovaskulären Risikos und eine Assoziation mit einer Niereninsuffizienz unter LPV/r beobachtet [...]. Zur Einstufung als „nicht empfohlen“ bestand kein Konsens (40% dafür, 40% dagegen, 20% Enthaltungen). Die Einstufung von LPV/r als Alternative erfolgte mit mehrheitlicher

Zustimmung (55%, gegen diese Einstufung wurde ein Minderheitenvotum abgegeben).“ [9].

Aufgrund dieser Tatsache werden Kombinationstherapien mit AZT und LPV/r nicht bei der Darstellung der Kosten der Therapie in Abschnitt 3.3 berücksichtigt.

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 Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf den jeweiligen Fachinformationen und der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs. Die Überprüfung, welche der Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung für die Indikation zur Behandlung von Kindern (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg), erfolgte anhand der jeweiligen Fachinformationen auf der Internetseite der „Roten Liste“ (www.rote-liste.de).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Dezember 2017.
- [2] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney international, Suppl. 2013;3(1):1-150.

- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-009. Kombination Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg. 3. April 2017.
- [4] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.
- [5] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.
- [6] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [7] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [8] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [9] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11. Dezember 2015.
- [10] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Klassifikation: S1. Version 03_2013 vom 17. März 2013.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Kurzer Überblick über die Erkrankung

Das HI-Virus

HIV-1 ist ein Retrovirus und gehört zur Familie der Lentiviren. Es befällt primär Zellen des Immunsystems (unter anderem Cluster of Differentiation 4 [CD4]-exprimierende Lymphozyten und T-Helferzellen, im Folgenden unter dem Begriff „CD4-Zellen“ zusammengefasst) und nutzt sie zu seiner Vermehrung: Nach dem Umschreiben der viralen

Ribonukleinsäure (RNA) in provirale Desoxyribonukleinsäure (DNA) wird diese in das Wirtsgenom integriert und damit die persistierende Infektion implementiert. Die Zahl und die Funktionsfähigkeit der CD4-Zellen nimmt entsprechend im Verlauf der HIV-Infektion ab, was zu einer zunehmenden Schwächung des Immunsystems führt. Die Replikationsrate von HIV-1 ist extrem hoch (10^8 - 10^9 Viren/Tag) und darüber hinaus auch ausgesprochen fehlerträchtig. Die Folge ist eine ebenfalls hohe Mutationsrate, wodurch – neben replikationsinkompetenten Viren – eine Vielzahl von nah verwandten, aber doch genetisch unterschiedlichen Varianten respektive „Quasispezies“ entsteht. Vor allem Medikamente üben einen Selektionsdruck auf bestimmte, in der Regel vorbestehende Virusmutanten aus, was zur Selektion und Replikation resistenter Mutanten führt [1].

Eine Übertragung und damit eine Infektion mit dem HI-Virus findet im Wesentlichen durch ungeschützten sexuellen Kontakt mit einem infizierten Partner (insbesondere bei nachweisbarer Viruslast), den gemeinsamen Gebrauch von Spritzenutensilien, meist unter Drogenabhängigen, und im Rahmen der Übertragung von einer HIV-infizierten Mutter auf das Neugeborene (vor der Geburt, unter der Geburt oder durch Stillen) statt [2]. Entsprechend erfolgt die Übertragung der HIV-Infektion in der pädiatrischen Population bei über 95% der Kinder vertikal durch die Mutter; hiervon werden etwa 75-90% peri- oder intrapartal und 10-25% in utero mit HIV infiziert. Zur Übertragung kommt es in der Regel nur bei Müttern mit unbekanntem HIV-Status, die entsprechend unbehandelt sind und eine messbare Viruslast aufweisen, oder bei unzureichender Transmissionsprophylaxe. Da auch eine Übertragung durch Stillen möglich ist, wird HIV-infizierten Müttern in den entwickelten Ländern vom Stillen abgeraten. Horizontale Übertragungswege (Transfusionen, Geschlechtsverkehr, Drogengebrauch) stellen bei Kindern die Ausnahme dar [3].

Verlauf der HIV-Infektion

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

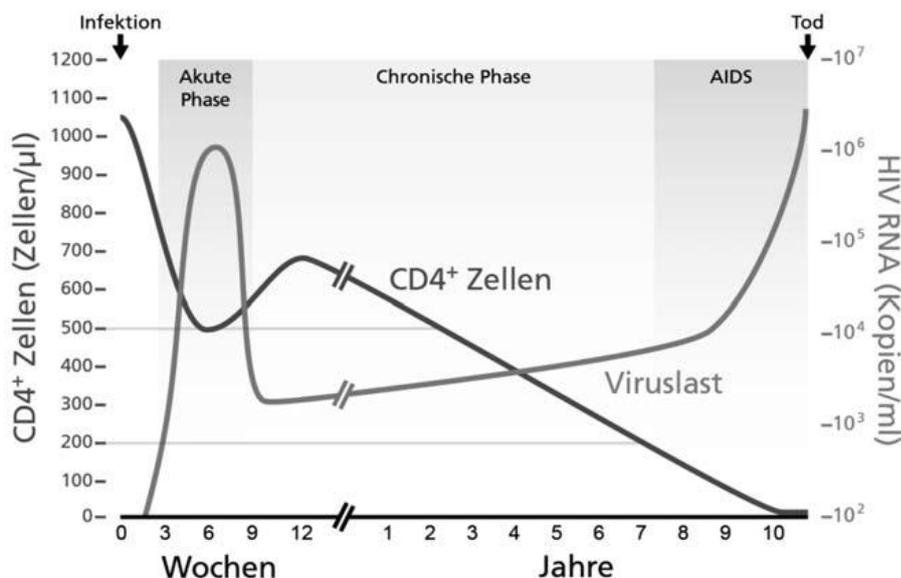


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion

Quelle: [2]

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

Akute Phase

In den meisten Fällen führt die **akute Infektion** mit HIV einige Tagen bis Wochen nach Ansteckung zu allgemeinen Infektionszeichen wie Fieber, Lymphknotenschwellung, allgemeinem Krankheitsgefühl oder flüchtigen Hautausschlägen. Parallel zum Abfall der CD4-Zellzahl ist in der Regel eine sehr hohe Viruslast messbar. Nach etwa einem Monat gehen die klinischen Symptome zurück und die Viruslast vermindert sich entsprechend und erreicht ein stabiles Niveau bei etwa 1% des Ausgangswerts („viraler Setpoint“) [2]. Die Höhe des viralen Setpoints bestimmt dabei entscheidend die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression [4].

Tabelle 3-1: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression

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

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RNA=Ribonukleinsäure

Parallel dazu steigt die Zahl der CD4-Zellen nach anfänglichem Abfall wieder an, wenn auch nicht auf das ursprüngliche Niveau [2].

Chronische Phase

- Asymptomatische Phase (Latenzphase) (Stadium A; Tabelle 3-2): Auf die akute Phase folgt eine Periode von durchschnittlich acht bis zehn Jahren, in der die meisten Patienten klinisch asymptomatisch sind [5, 6]. Während dieser Zeit repliziert das Virus fortlaufend, insbesondere in den lymphatischen Organen, wobei es zu einem kontinuierlichen und progredienten Abfall der CD4-Zellen im Blut kommt [7-9]. Die damit einhergehende permanente Hyperaktivierung des Immunsystems und die fortschreitende Verminderung der CD4-Zellen resultieren letztendlich in ersten klinischen Symptomen (siehe „Symptomatische Phase“) [6, 10, 11], aber auch unspezifische Erscheinungen wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Durchfälle oder Fieber.
- Symptomatische Phase (Stadium B; Tabelle 3-2): In der symptomatischen Phase steigt die Viruslast im Plasma exponentiell an, während die CD4-Zellzahlen drastisch zurückgehen. Als Folge treten unterschiedliche Erkrankungen und Beschwerden auf, beispielsweise Infektionen durch Bakterien (Listeriose), Viren (Herpes Zoster, orale Leukoplakie), Pilze (Candidosen) oder Parasiten (bazilläre Angiomatose). Des Weiteren entwickeln die Patienten mitunter subfebrile Temperaturen, eine chronische Diarrhoe oder periphere Neuropathien. Bei Frauen werden zudem Entzündungen des kleinen Beckens mit Tuben- oder Ovarialabszessen sowie zervikale Dysplasien beobachtet (Tabelle 3-3).

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

Sinkt die Zahl der CD4-Zellen unter den kritischen Schwellenwert von 200 Zellen/ μ L, liegt ein schwerer Immundefekt vor. Die Folge sind schwere, lebensbedrohliche opportunistische Infektionen und bösartige Tumore. Opportunistische Infektionen werden im Allgemeinen durch verschiedene weit verbreitete Erreger verursacht, die für immunkompetente Menschen im Normalfall keine Gefahr darstellen. Diese Erkrankungen werden als AIDS-definierende Ereignisse bezeichnet (Tabelle 3-3). Untherapiert führen sie, wie oben erwähnt, nach individuell unterschiedlich langer Zeit – oft innerhalb eines Jahres [12, 13] – schließlich zum Tod. Dabei ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen AIDS-definierenden Ereignissen infolge des Immundefekts und unter Therapie auftretenden AIDS-definierenden Ereignissen, die potentiell auch die Folge eines Immunrekonstitutionssyndroms oder einer zum Zeitpunkt des Auftretens noch unzureichenden virologischen Suppression sein können.

Die HIV-Infektion bei Kindern unterscheidet sich sowohl hinsichtlich der Virusdynamik als auch der Symptomatik wesentlich von der HIV-Infektion bei Erwachsenen: Bei unbehandelten Kindern steigt die Viruslast meist deutlich auf über 1.000.000 Kopien/mL und nimmt danach über mehrere Jahre nur langsam ab. Bei unbehandelten Säuglingen zeigt sich in etwa 10-25% der Fälle eine schnelle Progression mit AIDS-definierenden Erkrankungen und teils tödlichem Verlauf [3].

Stadieneinteilung und klinische Kategorisierung der HIV-Infektion

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

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

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

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

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

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

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

Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation		
A	B	C
	Carcinoma in situ <ul style="list-style-type: none"> • Periphere Neuropathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht-identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium tuberculosis unabhängig von der Lokalisation, pulmonal^b, disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis jirovecii-Pneumonie • Pneumonien, rezidivierend • Progressive multifokale Leukenzephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Toxoplasmose, zerebral, >1 Monat bestehend • Wasting-Syndrom aufgrund der HIV-Infektion • Zervixkarzinom, invasiv^b
Laborkategorien der CDC-Klassifikation^b		
I	II	III
Anzahl der Helferzellen/ μ L	Anzahl der Helferzellen/ μ L	Anzahl der Helferzellen/ μ L
≥ 500	200–499	< 200
Quelle: [2, 14] a: Bei Kindern <6 Jahren b: Bei Erwachsenen, Adoleszenten und Kindern im Alter ≥ 6 Jahren AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, CMV=Zytomegalie-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, LAS=Lymphadenopathiesyndrom (Persistierende generalisierte Lymphadenopathie), OHL=Orale Haarleukoplakie		

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

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Epidemiologie

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

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

Alter

Mit dem Alter sinkt die Fähigkeit des Immunsystems zur Regeneration, sodass das Risiko für rasche CD4-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation steigt. Ein höheres Lebensalter ist mit einer höheren Progressionsrate assoziiert [17]. Dies zeigt sich bei einer unbehandelten HIV-Infektion beispielsweise anhand der Abhängigkeit des medianen Überlebens und der medianen Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion [18]:

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

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

Quelle: [18]
AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, KI=Konfidenzintervall

Geschlecht

Geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen vor allem bezüglich der Viruslast, nicht jedoch hinsichtlich der CD4-Zellzahl oder der Krankheitsprogression. Im Allgemeinen ist die Viruslast bei Frauen um bis zu 41% niedriger als bei Männern [19]. Dieser Unterschied hängt allerdings von der CD4-Zellzahl ab: Bei ≤ 50 CD4-Zellen/ mm^3 ist die Viruslast bei Frauen höher und bei >350 CD4-Zellen/ mm^3 niedriger als bei Männern [20-22]. Als Ursachen werden hormonelle Unterschiede (Progesteron führt über die gesteigerte Interferon-alpha Freisetzung zu einer stärkeren Immunaktivierung, die die HIV-1-Virusreplikation unterdrückt) [23] und Faktoren, die den CD4-Zellumsatz beeinflussen [20, 21], diskutiert. Obwohl die Viruslast bei Frauen niedriger ist als bei Männern, sind die Progressionsraten zu AIDS vergleichbar [22] und es zeigen sich keine Unterschiede bei dem virologischen Ansprechen auf eine antiretrovirale Therapie [24]. In einer aktuellen Analyse der Swiss HIV Cohort Study wurde auf Basis von 3.925 Patienten (1.984 Männer und 1.941 Frauen) bestätigt, dass das vermeintlich geringere initiale virologische Ansprechen bei Frauen primär auf die unterschiedliche Prävalenz von sozioökonomischen Charakteristika zwischen den Geschlechtern zurückzuführen ist [25].

Kinder und Jugendliche

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

Deutschland [26-30]; in den aktuellen Epidemiologischen Bulletins des RKI für 2014 und 2015 wird die Größe der Population der Kinder nicht mehr separat berichtet. Dabei wurden über 95% der infizierten Kinder „vertikal“ vor, während oder nach ihrer Geburt durch die Mutter infiziert – dies waren in Deutschland in den Jahren 2014 und 2015 weniger als 10 Kinder [16, 31]. Wie beschrieben, unterscheidet sich eine HIV-Infektion im Kindesalter im Infektionsmodus, in der viralen Dynamik, Reife des Immunsystems und im klinischen Verlauf maßgeblich von der Infektion bei Erwachsenen [32]. Eine unbehandelte HIV-Infektion verläuft in zwei Phasen: Nach der Infektion steigt die Viruslast rasch auf über 1.000.000 Kopien/mL an und nimmt danach über vier bis fünf Jahre nur langsam ab. Ohne entsprechende antiretrovirale Therapie stellen sich bei etwa 10-25% der Säuglinge AIDS-definierende Erkrankungen innerhalb des ersten Lebensjahres ein [3].

Therapieziele und Zielpopulation

Das grundsätzliche Ziel der antiretroviralen Therapie ist, durch die Hemmung der HIV-Replikation und konsekutive dauerhafte Suppression der Viruslast infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Dadurch werden Morbidität, Mortalität und Infektiosität vermindert und die Überlebenszeit verlängert. Als Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen kommt noch eine möglichst normale körperliche und neurokognitive Entwicklung hinzu [32, 33].

Das virologische Ziel einer antiretroviralen Therapie ist damit die Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze und Verhinderung der Virusreplikation, da diese mit der Gefahr der Entwicklung resistenzassoziiierter Mutationen korreliert: Je geringer also die Virusreplikation, desto geringer die Gefahr für Resistenzentwicklung. Das Auftreten resistenter Virusvarianten ist auf die hohe Fehlerrate bei der Reversen Transkription („Umschreiben“ des Virusgenoms von RNA in DNA) zurückzuführen: So entstehen unter einer insuffizienten antiretroviralen Therapie ständig neue und teils resistenzrelevante Virusmutanten („Quasispezies“), die unter antiretroviraler Therapie selektiert werden und somit gegenüber dem Wildtyp-Virus einen Selektionsvorteil aufweisen. Resistente Virusmutanten sind eine wesentliche Ursache für das Auftreten eines virologischen Versagens [34]. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Tatsache, dass resistente Virusmutanten archiviert werden und somit zu einer irreversiblen und dauerhaften Resistenz gegen die entsprechende Substanz oder bei kreuzresistenten Viren gegen mehrere oder sogar alle Substanzen aus einer Substanzklasse führen können. Nur eine hohe virologische Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie und eine dauerhafte Suppression der Viruslast können Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern [33].

Hinsichtlich des Therapiebeginns wird mittlerweile in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien – so auch in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien – empfohlen, die antiretrovirale Therapie bei allen HIV-Infizierten unmittelbar zu beginnen [24, 33, 35-40].

Neben der klinischen ist dabei eine weitere Rationale für den frühen Therapiebeginn der evidenzbasierte „Treatment as Prevention“-Ansatz: In der randomisierten Studie HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052 [41] wurde gezeigt, dass eine frühe Therapie das Transmissionsrisiko senkt und die Morbidität der behandelten HIV-Infizierten reduziert; das Transmissionsrisiko für den HIV-negativen Partner sank um 96%, wenn der HIV-positive Partner früh (CD4-Zellzahl 350-550 CD4-Zellen/mm³) versus spät (CD4-Zellzahl <200 CD4-Zellen/mm³) behandelt wurde.

Bei Kindern <1 Jahr wird eine antiretrovirale Therapie unabhängig von Klinik, Viruslast und CD4-Zellzahl generell empfohlen, nach dem 1. Lebensjahr wird die Indikationsstellung für den Therapiebeginn abhängig von dem lebensalterspezifischen Risiko, basierend auf klinischen, immunologischen oder virologischen Kriterien getroffen; bei Kindern >12 Monate korrelieren das Risiko, an AIDS zu erkranken, und die Mortalität der HIV-Infektion eng mit der CD4-Zellzahl. Alle symptomatischen Patienten (CDC Klasse B und C) werden unabhängig von CD4-Zellzahl oder Viruslast behandelt [32, 42]. Da sich gezeigt hat, dass bei Kindern >5 Jahren die Krankheitsprogression in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl mit der bei Adoleszenten und jungen Erwachsenen vergleichbar ist, und dass die absolute CD4-Zellzahl einen besseren Marker für die Krankheitsprogression darstellt, werden in der Leitlinie der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) bei Kindern <5 Jahren sowohl die absoluten als auch die prozentuellen CD4-Zellzahl-Grenzwerte zur Therapieentscheidung herangezogen, bei Kindern ≥5 Jahren nur die absolute CD4-Zellzahl. Die Viruslast-Grenzwerte liegen bei allen Kindern >12 Monate bei 100.000 Kopien/mL (Tabelle 3-5) [32].

Tabelle 3-5: Indikation zur hochaktiven antiretroviralen Therapie

Alter	Klinik (CDC-Stadien)	Viruslast	CD4 Zellzahl
<1 Jahr	Alle Stadien	Alle unabhängig von der Viruslast	Alle unabhängig von der CD4-Zahl
1-≤3 Jahre	B und C	>100.000 Kopien/mL	<25% oder <1.000/μL
3-≤5 Jahre	B und C	>100.000 Kopien/mL	<20% oder <500/μL
>5 Jahre	B und C	>100.000 Kopien/mL	<350/μL
Quelle: [32]			
CD4=Cluster of Differentiation 4; CDC=Centers for Disease Control and Prevention			

In Anbetracht der vermutlich lebenslangen antiretroviralen Therapie, den begrenzt zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen, den möglichen Nebenwirkungen und Adhärenzproblemen ist ein vorzeitiger Einsatz effektiver Therapien bei Kindern >1 Jahr nicht generell empfohlen und der Beginn der antiretroviralen Therapie bei einer asymptomatischen HIV-Infektion mit einer geringen Viruslast und ohne Immundefekt kann abgewartet werden [3, 42].

Insbesondere auch vor dem Hintergrund des frühen Therapiebeginns sind heute nicht nur die virologische und immunologische Wirksamkeit, sondern vor allem auch die Verträglichkeit, das Langzeitsicherheitsprofil und die Convenience der antiretroviralen Therapie besonders

wichtig: Der HIV-Infizierte verspürt in der Regel noch keinen Leidensdruck durch die Infektion und somit keine subjektive Notwendigkeit einer Behandlung – muss diese jedoch trotzdem konsequent einnehmen, um die Virusreplikation zu verhindern und die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden.

Die gleichen hohen Anforderungen im Hinblick auf virologische und immunologische Wirksamkeit, Verträglichkeit, Langzeitsicherheitsprofil und Convenience gelten auch bei der Umstellung der antiretroviralen Therapie: Eine Umstellung kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapien, Patientenwunsch oder potentiellen Interaktionen notwendig werden, oder sinnvoll im Sinne einer Therapieoptimierung sein. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime sind virologische Versagen mittlerweile selten, die Hauptindikationen, respektive Gründe für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen und Adhärenzprobleme [43, 44]. Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich an der Indikation, respektive dem Grund für den Wechsel (Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Verbesserung und Sicherstellung der Adhärenz durch Therapievereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren. Bei Kindern kommt dem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufgrund der Dauer der lebenslangen Therapie bei gleichzeitig begrenzten Optionen eine besondere Bedeutung zu.

EVG/COBI/FTC/TAF wird zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 wie folgt angewendet:

- Bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg
- Bei Kindern ≥ 6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind.

Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen nachweisbar sein.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird nur die Teilpopulation der Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre und einem Körpergewicht ≥ 25 kg betrachtet.

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

- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg
- Antiretroviral vorbehandelte Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Vorhandene Behandlungsmöglichkeiten in der antiretroviralen Therapie

Durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (Kombination von drei Substanzen aus mindestens zwei Substanzklassen) im Jahr 1996 hat sich die HIV-Infektion von einer tödlichen in eine chronische, allerdings nicht heilbare Infektion gewandelt, die lebenslang behandelt werden muss [45]. Ohne Therapie versterben vermutlich mehr als 90% aller HIV-infizierten Patienten an AIDS. Zwischen erster AIDS-definierender Erkrankung (opportunistische Infektionen und bösartige Tumore) und Tod vergingen in der Regel zwischen zwei und vier Jahre, untherapiert verstarben die Patienten oft innerhalb nur eines Jahres [12, 13, 46]. Mit der Verfügbarkeit der antiretroviralen Kombinationstherapie lässt sich die Krankheitsprogression bis hin zu AIDS oder Tod heute verhindern. Mit Erreichen der maximalen Suppression der HIV-RNA kommt es in aller Regel auch zu einer Erholung der CD4-Zellzahlen und zu einer fast normalen Lebenserwartung [2]. Nach Einführung der ersten antiretroviralen Kombinationstherapie sank nicht nur die Inzidenz von AIDS in Europa, sondern auch einige der opportunistischen Infektionen wurden kaum mehr beobachtet. Der deutliche Rückgang AIDS-assoziiierter Todesfälle in den letzten beiden Jahrzehnten deutet auf einen immer breiteren Zugang zur antiretroviralen Therapie hin [2].

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

Derzeit stehen grundsätzlich folgende Substanzklassen für die antiretrovirale Therapie zur Verfügung [47]:

1. NRTI blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase, indem sie anstelle physiologischer Nukleoside in die neu gebildete DNA-Kette eingebaut werden und als „falsche Substrate“ zum Strangabbruch führen.

2. NNRTI blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase nicht-kompetitiv, indem sie direkt an das Enzym binden. Durch die daraus resultierende Konformationsänderung wird die Funktionsfähigkeit der Reversen Transkriptase eingeschränkt.
3. PI blockieren das HIV-eigene Enzym Protease, wodurch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen. Die aktuell eingesetzten PI sind in der Regel nur in Kombination mit einem pharmakokinetischen Verstärker zugelassen und werden entsprechend eingesetzt. Derzeit sind zwei Substanzen zur pharmakokinetischen Verstärkung verfügbar (COBI, RTV).
4. INI blockieren das HIV-eigene Enzym Integrase und unterbinden so die Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom.
5. Entry-Inhibitoren verhindern den Eintritt des Virus in die CD4-Zelle:
 - CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5)-Antagonisten blockieren den CCR5-Korezeptor, der für den Eintritt des HI-Virus in die Zelle unabdingbar ist.
 - Fusionsinhibitoren unterbinden die Fusion als letzten Schritt des Eintritts von HIV in die Zielzelle über die Blockade des viralen Transmembranproteins Glykoprotein (gp) 41.

Der Standard in der antiretroviralen Therapie allgemein, insbesondere aber in der Initialtherapie, besteht aus der Kombination von zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI (NRTI-Backbone) mit einer dritten Substanz entweder aus der Substanzklasse der NNRTI oder der PI/r oder der INI (Kombinations- oder dritter Partner) [24, 32, 33, 35-40, 42]. Während der Kombinationspartner aus einer Vielzahl verschiedener Substanzen aus unterschiedlichen Substanzklassen gewählt werden kann, und damit bei Unverträglichkeiten oder Resistenzen eine alternative Option zur Verfügung steht, ist ein NRTI-Backbone empfehlungsgemäß obligatorischer Bestandteil jeder antiretroviralen Initialtherapie und sollte auch bei der Umstellung beibehalten werden. Aufgrund dessen ist ein NRTI-Backbone bei mehr als 90% aller antiretroviral behandelten Patienten Bestandteil der Therapie (Quelle: IMS PharmaScope) – entsprechend kommt dem NRTI-Backbone eine ganz besondere Bedeutung zu. Dezidierte Angaben zu Kindern liegen nicht vor, allerdings ist aufgrund der vorliegenden Evidenz und der Leitlinien davon auszugehen, dass sich die grundsätzlichen Therapiestrategien hinsichtlich der Dreifach-Therapie zwischen den erwachsenen und der pädiatrischen Population nicht maßgeblich unterscheiden [24, 32, 33, 42].

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

1. Wirkmechanismus und Resistenzprofil: NRTI und NNRTI hemmen die virale Reverse Transkriptase, PI inhibieren die Protease und INI die Integrase; CCR5-Antagonisten blockieren den für den Virus-Eintritt in die CD4-Zelle notwendigen CCR5-Korezeptor. Aufgrund der Unterschiede in den viralen Zielenzymen ergeben sich vollständig unterschiedliche Resistenzprofile; es gibt keine Kreuzresistenzen zwischen den Klassen, sodass diese Substanzklassen im Rahmen einer Kombinationstherapie entsprechend sequentiell eingesetzt werden können. Für die Initialtherapie sind Resistenzen insofern relevant, als dass in Deutschland bei 10-12% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten sind [33, 48-50]. Daher sollte vor Therapiebeginn und bei virologischem Therapieversagen eine genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte, respektive ein Tropismustest erfolgen [33]. An deren Ergebnis muss sich die Substanz(klassen)auswahl orientieren.
2. Nebenwirkungsprofil: Auch die Nebenwirkungsprofile der verschiedenen Klassen und Substanzen unterscheiden sich - so sind beispielsweise gastrointestinale Nebenwirkungen unter geboosterten PI häufig [51-64], während es unter NNRTI primär zu Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen kommt [65-76]. Bei einer Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen sollte das neue Regime dahingehend zusammengestellt werden, diese Nebenwirkungen zu vermeiden oder wenigstens zu reduzieren.
3. Metabolisierung: Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung haben die Substanzklassen unterschiedliche Wechselwirkungsprofile - insbesondere bei komorbiden Patienten muss sich die Auswahl der Substanzklasse (und Substanz) auch an den potentiellen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten orientieren.

Zusammenfassend sind derzeit in Deutschland 34 Arzneimittel² (Einzelsubstanzen, Fixkombinationen oder Single-Tablet-Regime [STR]) aus fünf verschiedenen Substanzklassen für die antiretrovirale Kombinationstherapie für die Behandlung HIV-1-infizierter Patienten zugelassen (Tabelle 3-6). Für Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg reduziert sich die Anzahl der zugelassenen Arzneimittel deutlich auf 21.

² Die NRTI Stavudin (Zerit[®]) und Didanosin (Videx[®]) wurden hier nicht mehr berücksichtigt, da sie zwar noch zugelassen und verfügbar sind, der pharmazeutische Unternehmer jedoch für beide Produkte die globale Marktrücknahme angekündigt hat.

Tabelle 3-6: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie bei Kindern ≥ 6 bis < 12 Jahre²

Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Inhibitor (INI)	Entry-Inhibitoren^a
Abacavir (Ziagen [®]) [77, 78]	Efavirenz (Sustiva [®]) [70, 71]	Atazanavir (Reyataz [®]) ^b [56]	Dolutegravir (Tivicay [®]) [79]	Enfuvirtid (Fuzeon [®]) ^a [80]
Abacavir/Lamivudin (Kivexa [®]) [81]	Nevirapin (Viramune [®]) [65, 68]	Darunavir (Prezista [®]) ^b [57-62]	Raltegravir (Isentress [®]) [82, 83]	Maraviroc (Celsentri [®]) ^a [84]
Emtricitabin (Emtriva [®]) [85, 86]	Nevirapin (Viramune [®] Retard) [66, 67, 69]	Fosamprenavir (Telzir [®]) ^b [64, 87]		
Lamivudin (Epivir [®]) [88, 89]	Etravirin (Intelence [®]) ^a [74-76]	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra [®]) [51-53]		
Tenofoviridisoproxil (Viread [®]) [90-93]		Ritonavir (Norvir [®]) ^c [94-96]		
Zidovudin (Retrovir [®]) [97-100]		Tipranavir (Aptivus [®]) ^a [55]		
Zidovudin/ Lamivudin (Combivir [®]) [101]				
a: zugelassen nur bei antiretroviral vorbehandelten Patienten b: zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir [®]) [94, 95] c: keine antiretrovirale Eigenwirkung				

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

Die Auswahl einer patientenindividuell optimalen Therapie ist sowohl bei der Zusammenstellung der Initialtherapie als auch bei der Umstellung einer antiretroviralen Therapie von entscheidender Bedeutung. Bei der Wahl eines initialen Regimes und damit auch des initialen NRTI-Backbones sind grundsätzlich folgende Faktoren zu beachten [24, 33]:

- Substanzklasse & Profil der individuellen Substanz (Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil, potentielle Wechselwirkungen, pharmakokinetisches Profil, potentielle additive Toxizitäten)
- Virus (virologischer und immunologischer Status, Resistenzen, Korezeptor-Tropismus)

- Anamnese (Komorbiditäten, Humanes Leukozytenantigen [HLA]-B*5701-Typisierung, Schwangerschaft, Kinderwunsch)
- Patient (persönliche, berufliche und psychische Faktoren)

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

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

Generell wird bei den Empfehlungen zur vorbehandelten Patientenpopulation je nach virologischem Status zwischen virologisch supprimierten Patienten und Patienten mit virologischem Versagen unterschieden. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime tritt virologisches Versagen mittlerweile selten auf [102, 103], die wesentlichen Indikationen für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen [43, 44]; ein Hauptgrund für eine Umstellung ist eine Therapieoptimierung im Sinne einer Therapievereinfachung. Aufgrund des hohen Individualisierungsgrades bei einer Umstellung enthalten evidenzbasierte Leitlinien keine substanzspezifischen, sondern lediglich generelle Umstellungshinweise, auf deren Basis das alternative Therapieregime individualisiert zusammengestellt werden sollte.

Neben der Wirksamkeit und (Langzeit-)Verträglichkeit der antiretroviralen Substanzen ist gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinien [33] „[...] die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg [...]“. Die Herausforderungen im Hinblick auf die Adhärenz in der antiretroviralen Therapie sind groß, denn der für eine dauerhafte virale Suppression notwendige Adhärenz-Grad ist besonders hoch. Bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz können, vor allem bei Kombinationen mit fragilem Resistenzprofil und/oder kurzer Halbwertszeit, zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischen Versagen [104-107], Resistenzen [108-110] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [111] führen. Resistente Viren schränken therapeutische Optionen ein und erhöhen zudem Komplexität und Kosten der nachfolgend eingesetzten Regime, was wiederum das Risiko der Nicht-Adhärenz steigert: Aufgrund der limitierten Optionen hat der Behandler nicht mehr die Möglichkeit, ein individuell optimales Regime zusammenzustellen und somit auch die Adhärenz bestmöglich zu unterstützen [112]. Zudem steigt mit ansteigender Viruslast auch das Transmissionsrisiko; hinzu kommt, dass eine antiretrovirale Therapie bei Vorliegen übertragener resistenter Viren von Anfang an komplizierter und im Zweifel auch teurer werden kann [24]. Mit verlängerter Lebenserwartung und damit auch verlängertem Therapiezeitraum nimmt sowohl die Bedeutung der dauerhaften Adhärenz als auch der Bedarf an verschiedenen antiretroviralen Substanzen und Substanzklassen deutlich zu [102, 113, 114] – dies gilt naturgemäß insbesondere für die pädiatrische Population.

Aus diesen Gründen stellt gemäß Leitlinien die Förderung der Adhärenz einen wichtigen Schwerpunkt in der Behandlung HIV-infizierter Patienten dar. Umfragen unter Patienten

haben gezeigt, dass Nebenwirkungen und die Komplexität des Regimes den größten Einfluss auf die Adhärenz haben [115-121]. Nebenwirkungen gehören mit einem Anteil von 19-25% nach wie vor zu den häufigsten Gründen für Therapieumstellungen und -abbrüche, aber auch für Nicht-Adhärenz [122]. Wichtig ist dabei vor allem auch die Arzt-seitige Information, Aufklärung und Unterstützung und die intensive Betreuung und Zusammenarbeit mit dem Patienten [112] (siehe dazu auch [24] und einen Bericht zur HIV-Resistenztestung des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ des G-BA [123]). Zu den in Leitlinien empfohlenen Strategien zur Adhärenzförderung gehören neben der Verbesserung der Verträglichkeit auch die Verringerung von Dosisfrequenz und Tablettenzahl. Letzteres dient neben der einfacheren Anwendung auch der Vermeidung der selektiven Nicht-Adhärenz, und zwar unabhängig davon, ob diese durch bewusste Nicht-Einnahme bestimmter Tabletten, durch simples Vergessen oder durch Unwissenheit um die Bedeutung der Adhärenz verursacht wird. Dem tragen ebenso die klinischen Leitlinien mit ihren Empfehlungen zu Therapievereinfachung - beispielsweise durch Einsatz von Fixkombinationen - Rechnung [24, 33, 35, 37-39]. Darüber hinaus ist und bleibt die Individualisierung der Therapie, also ein möglichst auf die Lebensumstände des Patienten zugeschnittenes und mit ihm abgestimmtes Regime, besonders wichtig [124]. Naturgemäß spielt die Adhärenz bei Kindern eine besondere Rolle, denn diese wird bei Kindern nur zu 70% erreicht [3]; Non-Adhärenz ist in der pädiatrischen HIV-Therapie ein großes Problem, auch aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von einmal täglich einzunehmenden Regimen [42]: So weisen vermutlich zwischen 20% und 40% der pädiatrischen Patienten eine Adhärenz von weniger als 95% auf [32]. Als adhärenzfördernd gelten dabei nebenwirkungsarme und möglichst einfache, einmal tägliche Regime: dabei sollte das Kind altersgemäß in die Therapieplanung miteinbezogen werden. Ebenfalls von Vorteil ist, wenn Eltern und Kind das gleiche Regime einnehmen. Zur Kontrolle der Adhärenz sind regelmäßige Bestimmungen der Plasmaspiegel sinnvoll [3, 32, 42].

Neben der Adhärenz spielt auch die Persistenz, das heißt die Zeitdauer, für die ein Patient auf einer verschriebenen Therapie bleibt, eine wichtige Rolle: eine geringe Persistenz ist mit höheren Risiken hinsichtlich eines virologischen Rebounds mit möglicher Resistenzbildung und konsekutiv einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität verbunden [125, 126]. Wichtige Faktoren für eine gute Persistenz stellen das Nebenwirkungsprofil, hier insbesondere auch das Langzeitsicherheitsprofil, und eine dauerhaft hohe Wirksamkeit der Therapie dar; des Weiteren ist auch die Convenience relevant.

Therapeutischer Bedarf

Derzeit sind in Deutschland 35 Arzneimittel aus fünf verschiedenen Substanzklassen zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen und verfügbar, davon 21 für Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre (Tabelle 3-6) – allerdings reduziert sich die vermeintliche Breite an verfügbaren Optionen in der klinischen Praxis deutlich: Etravirin (ETV) beispielsweise ist nur für vorbehandelte Patienten zugelassen und muss mit einem geboosterten PI und weiteren Substanzen kombiniert werden; Aptivus (APV) ist nur bei mehrfach vorbehandelten Kindern mit Viren, die gegen mehrere PI resistent sind und nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten zugelassen, für die es keine anderen therapeutischen

Optionen gibt. Des Weiteren ist Enfuvirtid (T-20) ausschließlich durch subkutane Injektion anzuwenden und wird in der klinischen Praxis entsprechend nur bei Patienten eingesetzt, die keine anderen Optionen mehr haben, und der PI RTV findet aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils ausschließlich in subtherapeutischen Dosierungen als pharmakokinetischer Booster Anwendung. Speziell für die Population der Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre, für die per se viel weniger Produkte zugelassen sind, bleiben im Hinblick auf die genannten Einschränkungen nur wenige Therapieregime übrig, von denen bislang keine Kombination in Form eines STR zur Verfügung steht – dies vor dem Hintergrund, dass die Adhärenz bei Kindern per se eine große Herausforderung darstellt.

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

Obwohl heute hochwirksame und sehr gut verträgliche antiretrovirale Therapien für die Initialtherapie zur Verfügung stehen, besteht ein großer therapeutischer Bedarf für weitere Verbesserungen, denn Umstellungen sind nach wie vor häufig notwendig – dies zeigen Analysen der Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC) und der italienischen ICONA-Kohorte:

Die ART-CC, eine Kollaboration von Kohorten-Studien aus Europa und Nordamerika, untersucht die Prognose von bisher nicht-behandelten HIV-Infizierten. Eine Analyse der ART-CC für die Jahre 2002 bis 2009 zeigt hohe Umstellungsraten für Patienten mit einer NNRTI-basierten und einer PI-basierten Therapie [102]: Insgesamt 21.801 Patienten mit einem Follow-Up von 28 Monaten (Median; [Interquartilsabstand 14-45]; 55.941 Patientenjahre) wurden in die Analyse eingeschlossen. Davon wechselten 8.786 (40%) Patienten während des Beobachtungszeitraums ihre Initialtherapie, 2.346 (11%) Patienten unterbrachen ihre Therapie und 427 (2,0%) Patienten verstarben. Von den Patienten, die ihre Initialtherapie veränderten, wechselten 4.983 (57%) Patienten innerhalb der Substanzklasse, bei 2.673 (30%) Patienten fand ein Wechsel der Substanzklasse statt, und 1.130 (13%) wechselten auf ein Nicht-Standard-Regime. Die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung lag damit bei 25% bezogen auf ein Jahr und 47% bezogen auf drei Jahre. Die Gründe für einen Therapiewechsel lagen bei 4.999 (23%) der Patienten vor: Der Hauptgrund waren Nebenwirkungen (40%), während virologisches Versagen selten war (8%). Weitere häufige Gründe waren Therapievereinfachungen vor allem bei Patienten unter PI-basierten Regimen (17%) und Patientenwunsch (14%). Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die aktuell veröffentlichte italienische multizentrische ICONA-Kohorte mit insgesamt 4.052 HIV-infizierten Patienten, die zwischen Januar 2008 und Oktober 2014 auf eine antiretrovirale Therapie neu eingestellt wurden: Die Umstellungsrate im 1. Jahr lag bei 26%, nach drei Jahren war bei nahezu der Hälfte der Patienten mindestens eine Substanz des Initialregimes gewechselt worden [103]. Hauptgrund für eine Umstellung war die

Vereinfachung der Therapie (29%), die primären Umstellungsindikationen waren Nebenwirkungen (21%) und Toxizitäten (19%). Virologisches Versagen war vergleichsweise selten (8%), desgleichen Nicht-Adhärenz (2%).

Ein besonderer Fokus im Hinblick auf ihre große therapeutische Bedeutung und den entsprechend hohen therapeutischen Bedarf liegt dabei auf der Klasse der NRTI, da insgesamt etwa 90% aller antiretroviral behandelten Patienten eine NRTI-haltige Therapie erhalten. Während es bei den Substanzen aus der Klasse der dritten Partner in der letzten Dekade eine Reihe von Neueinführungen in den verschiedenen Substanzklassen gab, respektive mit den INI eine auch für Kinder zugelassene neue Klasse hinzukam, ist TAF die erste neue Substanz aus der Klasse der NRTI nach der europäischen Zulassung von FTC im Jahr 2003. Dessen ungeachtet ist auch der Bedarf bei den Kombinationspartnern hoch, da eine ganze Reihe dieser Substanzen, nicht mehr empfohlen und/oder zulassungsgemäß nur eingeschränkt eingesetzt werden dürfen.

Im Folgenden wird der therapeutische Bedarf, der für Kinder und Erwachsene gleichermaßen gilt, im Detail beschrieben:

Wirksamkeit & Resistenzen

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

In der SWISS HIV Cohort Study [127] zeigte sich, dass der Anteil der Patienten mit Primärresistenzen durch übertragene resistente Viren im Untersuchungszeitraum von 1998 bis 2012 bei insgesamt ca. 10% liegt, wobei aber Übertragungsrate und Prävalenz der übertragenen Resistenzmutationen erheblich schwankte. Allgemein zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Übertragungsrate, der zwar jeweils nach Einführung einer neuen Substanzklasse für einen limitierten Zeitraum signifikant abnahm, dann jedoch wieder anstieg. Des Weiteren wird die Transmission resistenter Viren sowohl von Patienten mit virologischem Versagen als auch von nicht-vorbehandelten Patienten beeinflusst. Die Autoren schlussfolgerten, dass neben einer frühen Diagnose und Behandlung der HIV-Infektion die konstante Entwicklung neuer Substanzen wichtig ist.

Veröffentlichte Daten aus der deutschen ClinSurv-Kohorte (Klinische Surveillance der HIV-Krankheit) gehen ebenfalls von einer Rate von rund 10% übertragener Resistenzen aus; diese Zahl ist im Untersuchungszeitraum (2001-2011) weitgehend stabil geblieben, während die

Rate der erworbenen Resistenzen im gleichen Zeitraum signifikant zurückgegangen ist. Letzteres führen die Autoren auf den breiteren Einsatz von Resistenztestungen und die Verfügbarkeit neuer therapeutischer Optionen zurück [128].

Verträglichkeit & Komorbiditäten

Durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie im Jahr 1996 haben sich Mortalität und HIV-assoziierte Morbidität deutlich reduziert; die Lebenserwartung bei HIV-positiven Patienten ist mittlerweile fast mit der Lebenserwartung nicht-HIV-Infizierter vergleichbar [45, 129, 130]. Dessen ungeachtet weisen HIV-Infizierte im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf: Einen wesentlichen Einfluss hat dabei die durch HIV verursachte chronische Inflammation, die eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Progression nicht-AIDS-assoziiierter Erkrankungen spielt; hinzu kommen neben anderen (kumulative) Effekte aus Alter und jahrelanger antiretroviraler Substanzexposition.

Aktuell stellen daher nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten, darunter kardiovaskuläre und Nierenerkrankungen, die Hauptursachen für Mortalität und Morbidität unter HIV-positiven Patienten dar [131, 132]. Diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zur Nicht-Infizierten häufiger und treten tendenziell früher auf [133].

Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die Nierenerkrankungen: HIV-assoziierte Nephrotoxizität wird auf die Virusreplikation in renalen Epithelzellen zurückgeführt, die zu Nierenschäden und entsprechend zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion führt. Nierenfunktionsstörungen treten bei bis zu 30% der HIV-Infizierten auf [131]. Nierenerkrankungen wie die chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD³) sind die häufigsten Komplikationen der HIV-Infektion. Insbesondere die CKD ist eine der häufigsten nicht-infektiösen Erkrankungen bei HIV-Infizierten; CKD ist assoziiert mit erhöhter Mortalität, kardiovaskulären Erkrankungen und auch dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium (end-stage renal disease, ESRD). Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD wie Bluthochdruck und Diabetes sind bei HIV-positiven Patienten ebenfalls häufiger [131] und erhöhen das Risiko einer Niereninsuffizienz um das 10-fache [135]. Hinzu kommt, dass die HIV-infizierte Population immer älter wird [136] und es bei HIV-Infizierten darüber hinaus zunehmend Hinweise auf einen beschleunigten Alterungsprozess mit früher Immunoseneszenz begleitet von chronischer Inflammation gibt, die mit der Pathogenese verschiedener Erkrankungen assoziiert ist [137]. Grundsätzlich hat eine antiretrovirale Therapie durch die Suppression des Virus als schädigendem Agens einen positiven Effekt. Der schädigende Einfluss der HIV-Infektion auf die Nieren der Betroffenen zeigt sich ebenso wie der grundsätzlich

³ CKD: Genereller Begriff für verschiedene Nierenerkrankungen mit abnormaler Nierenstruktur (Nierenschaden) und –funktion sowie unterschiedlicher klinischer Präsentation und Progression, die für >3 Monate vorliegen. Per definitionem muss die Nierenerkrankung Auswirkungen auf die Gesundheit und in den allermeisten Fällen auf die Nierenfunktion haben [134]. Die Nierenfunktion wird erfasst mittels der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), der klinische Marker für eine strukturelle Nierenschädigung ist die Proteinurie.

nephroprotektive Effekt der antiretroviralen Therapie in einer Meta-Analyse von Islam et al.: HIV-Infizierte haben im Vergleich zu nicht HIV-infizierten Personen ein um den Faktor 3,87 erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung einer Nierenerkrankung. Demgegenüber ist das relative Risiko für die Entstehung einer Nierenerkrankung bei HIV-Infizierten unter antiretroviraler Therapie gegenüber nicht behandelten HIV-Infizierten um 46% reduziert, was auf einen protektiven Effekt der antiretroviralen Therapie hinweist [129]. Da Nierenerkrankungen mit einer schnelleren Progression zu AIDS und Tod assoziiert sind, ist der nephroprotektive Effekt einer antiretroviralen Therapie von großer Bedeutung für HIV-Patienten [131, 138, 139] – dies insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass einerseits die Nierenfunktion mit dem Alter abnimmt und andererseits die HIV-infizierten Patienten immer älter werden. Allerdings bleibt das Risiko auch für antiretroviral therapierte HIV-Infizierte im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Trotz des grundsätzlich nephroprotektiven Effekts einer antiretroviralen Therapie sind einige Substanzen, darunter ATV/r, LPV/r und Tenofoviridisoproxil(fumarat) (TDF), mit renalen Nebenwirkungen assoziiert: Die D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs)-Kohorte ist eine prospektive Kohorten-Kollaboration mit >49.000 Patienten aus elf Kohorten in Europa, Australien und den Vereinigten Staaten, die sich auf die Detektion von durch die antiretrovirale Therapie bedingten Nebenwirkungen fokussiert. In der D:A:D zeigte sich, dass neben ATV/r und LPV/r auch TDF einen unabhängigen Prädiktor für die Verschlechterung der Nierenfunktion, ausgedrückt als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), bei Patienten mit normaler Nierenfunktion zu Baseline darstellt [140]. Die TDF-assoziierte Verschlechterung der Nierenfunktion wurde in vielen verschiedenen klinischen Studien und Kohorten-Daten bestätigt [141]. Vor diesem Hintergrund ist die Vermeidung renaler Nebenwirkungen von essentieller Bedeutung, entsprechend besteht insbesondere in der Substanzklasse der NRTI ein hoher Bedarf an antiretroviral wirksamen und dabei nicht nephrotoxischen Substanzen.

Ebenfalls eine große Bedeutung für HIV-Infizierte haben kardiovaskuläre Erkrankungen, die ebenso wie Myokard-Infarkte bei HIV-Infizierten häufig auftreten. Die Ätiologie ist multifaktoriell: So wird vermutet, dass HIV über die Aktivität proinflammatorischer T-Zellen oder struktureller, mit arterieller Steifheit assoziierter Gefäßveränderungen zu einer Beschleunigung der Atherosklerose und einer Reduktion der HDL (High-Density Lipoprotein)-Spiegel führt [137]. Entsprechend zeigen Daten zum Risiko für koronare Herzerkrankungen aus Europa und den USA, dass HIV-Infizierte im Vergleich zu nicht-HIV-Infizierten ein nahezu 1,5-fach erhöhtes Risiko für einen Myokard-Infarkt haben [142]. Ein systematischer Review zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei HIV-Infizierten zeigte, dass das relative Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung bei nicht-behandelten HIV-infizierten Patienten um den Faktor 1,61 (95% KI 1.43–1.81) höher war als bei nicht-HIV-Infizierten. Eine Querschnitts-Analyse der AGE_{hIV} (AGE_{hIV}: Comorbidity and Aging with HIV) Kohorten-Studie zeigte eine signifikant erhöhte Prävalenz von Bluthochdruck (45,4% vs. 30,5%; p<0,001), Myokard-Infarkten (3,9% vs. 1,5%; p=0,018) und peripherer arterieller Erkrankung (2,6% vs. 0,6%; p=0,008) bei HIV-Infizierten im Verhältnis zu nach Alter gematchten nicht-HIV-Infizierten [143] – eine HIV-Infektion stellt einen unabhängigen Risikofaktor für altersassoziierte Komorbiditäten dar. Ähnliche Daten gibt es aus weiteren Beobachtungskohorten in Frankreich [144] und Deutschland [145]. Zusätzlich zu den

kardiovaskulären Effekten des HI-Virus sind auch einige antiretrovirale Substanzen mit kardiovaskulären Nebenwirkungen assoziiert: So zeigten einige Beobachtungsstudien mit hauptsächlich vorbehandelten Patienten einen Zusammenhang zwischen Myokardinfarkten und der Einnahme von ABC. In der bereits beschriebenen D:A:D-Kohorte zeigte sich in einer aktuellen Auswertung eine um 98% erhöhte Myokardinfarktrate unter aktueller Einnahme von ABC: Diese lag bei Patienten unter ABC bei 0,47 (95% KI 0,42–0,52) und bei Patienten, die kein ABC einnahmen, bei 0,21 (95% KI 0,19–0,22) [146]. Ähnliche Ergebnisse zum kardiovaskulären Risiko von ABC zeigten sich in einer jüngst vorgestellten Analyse der NA-ACCORD (North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design) Kohortenstudie [147]. Des Weiteren zeigte sich in der D:A:D-Kohorte ein erhöhtes Myokardinfarktrisiko für LPV/r, und die (heute obsoleten) antiretroviralen Substanzen Didanosin und Indinavir [146] – aber nicht für TFV [148]. Vor diesem Hintergrund sind kardioneutrale Substanzen, insbesondere auch in der Substanzklasse der NRTI, in der antiretroviralen Therapie essentiell.

Auch der Knochenstoffwechsel wird sowohl von HIV als auch durch die antiretrovirale Therapie beeinflusst: Bei HIV-Patienten besteht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auch eine erhöhte Prävalenz ossärer Komplikationen wie Osteoporose, Osteomalazie, Osteonekrose oder Osteomyelitis. Zum einen scheint das HI-Virus selbst den Knochenstoffwechsel zu beeinflussen und so zu einem Knochendichteverlust zu führen. Einige Viruskomponenten können die Aktivität kultivierter Osteoblasten (Knochenaufbau) und Osteoklasten (Knochenabbau) und damit den Knochenumsatz modifizieren, auch wenn ein direkter zytopathischer Effekt durch HIV-1 nicht nachgewiesen werden konnte. Diese in vitro-Befunde werden durch Studien gestützt, die eine Assoziation zwischen Osteoporose mit erhöhter Viruslast und Erkrankungsdauer zeigten [141]. Mehrere Kohortenstudien fanden bei HIV-infizierten Männern und Frauen eine pathologisch verminderte Knochendichte. Es gab dabei nicht nur Hinweise für eine erhöhte Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie, sondern auch für einen gesteigerten Knochenmetabolismus [130, 149]. Mittlerweile zeigen mehrere Studien, dass das Frakturrisiko bei HIV-Infizierten erhöht zu sein scheint [149, 150]. Zum anderen hat auch die antiretrovirale Therapie einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel: So kommt es zu Beginn einer antiretroviralen Therapie zu einem substanzunabhängigen initialen Abfall der Knochendichte. Der zugrundeliegende Mechanismus ist nach wie vor unklar, dessen ungeachtet scheint eine multifaktorielle Genese aus einer komplexen Interaktion zwischen der HIV-Infektion, klassischen Osteoporose-Risikofaktoren und der antiretroviralen Therapie sicher [130, 150]. Während jede antiretrovirale Initialtherapie zu einem Abfall der Knochendichte führt, scheint dieser unter TDF ausgeprägter zu sein als unter anderen NRTI: In der teilverblindeten (NRTI-Backbone war verblindet), multizentrischen unabhängigen Studie ACTG 5202 zum Vergleich von FTC + TDF und ABC + 3TC, jeweils in Kombination mit ATV/r oder EFV, zeigte sich ein statistisch signifikant höherer Knochendichteverlust in Wirbelsäule und Hüfte unter FTC + TDF vs. ABC + 3TC; Unterschiede zeigten sich auch zwischen ATV/r und EFV zuungunsten von ATV/r hinsichtlich der Knochendichte in der Wirbelsäule [150]. Eine aktuelle Analyse aus der großen EuroSIDA-Kohorte (prospektive Beobachtungskohorte in 35 europäischen Ländern sowie Israel und Argentinien; n>22.000 in 100 Zentren) [151] zur

Erfassung der Langzeitprognose HIV-Infizierter zeigt eine Assoziation der aktuellen oder vergangenen Einnahme von TDF mit einer erhöhten Rate allgemeiner Frakturen und mit einer erhöhten Rate osteoporotischer Frakturen [152].

Im Hinblick auf die lebenslange antiretrovirale Therapie besteht auch hier ein Bedarf an Substanzen, die den Knochenstoffwechsel nicht negativ beeinflussen und somit keine langfristigen Komplikationen zur Folge haben. Dieser Bedarf ist entsprechend umso größer, je jünger ein Patient zu Beginn der antiretroviralen Therapie ist, denn Kinder befinden sich noch im Stadium des Knochenaufbaus. Wird durch die HIV-Infektion und gegebenenfalls weiter verstärkt durch die antiretrovirale Therapie (konkret TDF) im ersten Lebensabschnitt keine so hohe Knochendichte erreicht, hat dies negative Auswirkungen auf die lebenslange Perspektive.

Adhärenz

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

Vor diesem Hintergrund wurde von Langebeek et al. eine Meta-Analyse mit insgesamt 207 Studien und 103.836 Patienten durchgeführt, um Prädiktoren und Korrelate in Hinblick auf die Adhärenz zu einer antiretroviralen Therapie zu identifizieren und zu gewichten [153]. Zu den Prädiktoren und Korrelaten, die mit der Adhärenz assoziiert waren, gehörten auch die Dosisfrequenz ($p=0,001$) und die Anzahl der Tabletten ($p=0,001$). Im Ergebnis sollten Maßnahmen zur Steigerung der Adhärenz vor allem psychologische Faktoren wie Vertrauen in Wirksamkeit und Sicherheit der antiretroviralen Therapie zum Ziel haben. Eine Vereinfachung der Therapie im Hinblick auf Dosisfrequenz und Tablettenzahl kann einen zwar geringeren, aber signifikanten Effekt auf die Steigerung der Adhärenz haben.

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

In einer weiteren Meta-Analyse von Nachega et al. wurden 19 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit insgesamt 6.317 Patienten betrachtet [154]. Eingeschlossen wurden nur RCT, die QD- mit BID-Regimen (unabhängig vom Behandlungsstatus) verglichen haben und bei denen Adhärenz und virologische Wirksamkeit erhoben wurden. Es zeigte sich sowohl unter QD- als auch BID-Regimen eine negative Assoziation zwischen Adhärenz und Tablettenanzahl ($p=0,004$). Diese Assoziation war in den BID-Regimen über alle Patienten hinweg statistisch signifikant; unter QD-Regimen nur bei nicht-vorbehandelten und bei

Patienten, die nach virologischem Versagen von einem BID- auf ein QD-Regime wechselten. Des Weiteren zeigte sich sowohl für QD- als auch BID-Regime eine statistisch signifikante negative Assoziation zwischen virologischer Suppression und der Tablettenanzahl ($p < 0,0001$). Sowohl Adhärenz als auch virologische Suppression nahmen im weiteren Verlauf der Beobachtungszeit ab, wobei der Rückgang der Adhärenz unter einem QD-Regime weniger ausgeprägt war als unter einem BID-Regime.

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

Eine Analyse klinischer Daten von 1.604 Patienten ergab in der italienischen COMPACT-Studie eine Adhärenz von $80,4 \pm 14,7\%$ für Patienten unter STR – unter Mehrtablettenregimen war die Adhärenz aufgrund der beobachteten selektiven Nicht-Adhärenz teils deutlich niedriger. Die klinische Relevanz der Ergebnisse zeigt sich in der Korrelation zwischen Adhärenz- und klinischem Outcome: Der Anteil der Patienten mit Viruslast < 50 Kopien/mL lag bei Patienten mit STR bei 96% – im Vergleich dazu bei 78% unter PI/r-, bei 88% unter NNRTI- und bei 87% unter INI (Raltegravir [RAL])-basierten Regimen; immunologische Ansprechraten korrelierten analog. Patienten mit selektiver Nicht-Adhärenz (Adhärenz $\leq 80\%$) hingegen zeigten je nach Ausmaß der selektiven Nicht-Adhärenz ein um 24%, respektive 39% erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung [155].

Eine weitere Analyse zur selektiven Nicht-Adhärenz wurde auf Basis der Daten von 6.938 Patienten aus der US-amerikanischen Medicaid Claims Datenbank in den Jahren 2009-2011 durchgeführt: Hier zeigte sich eine höhere Gesamtadhärenz für Patienten unter STR (85,7%) im Vergleich zu Patienten unter RAL- (73,9%), PI/r- (77,9%) oder NNRTI-basierten (79,6%) Mehrtablettenregimen (> 2 Tabletten/Tag). Während die komplette Nicht-Adhärenz in allen vier Gruppen ähnlich war, zeigten sich erhebliche Unterschiede in der selektiven Nicht-Adhärenz: Diese lag für PI/r- und NNRTI-basierte Regime jeweils bei 7%, und bei RAL-basierten Regimen bei 12%. Zusammengefasst zeigten sich somit Adhärenz-Probleme bei 26% (RAL), 23% (PI/r) und 21% (NNRTI) unter antiretroviralen Mehrtablettenregimen, unter STR hingegen bei lediglich 14% der Patienten (jeweils $p < 0,0001$ vs. andere Regime). Dies zeigt sich auch klinisch: Selektive Nicht-Adhärenz über mehr als 5% der Tage war mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko (43-54%) für eine Hospitalisierung assoziiert [156].

Abschließend ist auch die Zufriedenheit der Patienten bei einem STR am höchsten. In einer Untersuchung von Maggiolo et al. zeigte sich, dass die Einfachheit eines Regimes

(Dosisfrequenz und Tablettenzahl) die Patientenakzeptanz des Regimes – eine Grundvoraussetzung für Adhärenz – deutlich erhöht [124]. Skwara et al. befragten Patienten, die entweder ein STR oder ein Mehrtablettenregime erhielten (QD und BID). Hierbei zeigte sich, dass die Einfachheit eines STR von den Patienten sehr geschätzt wird und sich positiv auf Adhärenz und Lebensqualität auswirkt. Das Vergessen einer Dosis war signifikant häufiger unter Mehrtablettenregimen (53% vs. 22,6%, $p < 0,005$), unter denen auch häufiger eine suboptimale Virussuppression beobachtet wurde, was eine verbesserte Wirksamkeit unter einem STR nahelegt [157].

Die Ergebnisse der oben dargestellten Analysen zeigen einen Vorteil von QD-Regimen und vor allem von STR hinsichtlich des Therapieerfolgs und möglicher klinischer Folgen. STR führen nicht nur zu einer Verbesserung der Adhärenz und Steigerung der Lebensqualität, sondern eliminieren auch das Risiko für selektive Nicht-Adhärenz und Verordnungsfehler. Dies ist für Kinder besonders relevant, da die Adhärenz im Kindesalter eine besondere Herausforderung darstellt – so wird angenommen, dass zwischen 20 und 40% der pädiatrischen Patienten mehr als 5% der Medikamenteneinnahmen auslassen [32]. Des Weiteren ist auch die Patientenakzeptanz für ein STR höher – in Umfragen gaben Patienten an, dass sie sich kombinierte, leicht einzunehmende Regime wünschen – was die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Versagens und einer folgenden Resistenzentwicklung weiter reduzieren kann. Eine verbesserte Adhärenz, höhere Lebensqualität und Patientenpräferenz sind Schlüsselfaktoren, die zu einer langdauernden Wirksamkeit und Dauerhaftigkeit der antiretroviralen Therapie beitragen können [158].

Zusammenfassung

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

Bereits bei der Neueinstellung sollte eine patientenindividuell optimale Therapie zusammengestellt werden; im weiteren Verlauf der Therapie sind Umstellungen häufig notwendig, und auch dafür werden weiterhin immer wieder dringend neue antiretrovirale Medikamente benötigt: Erforderlich sind entsprechend nicht nur wirksame Optionen für die Therapie von resistenten HI-Viren, sondern auch eine große Auswahl gut verträglicher antiretroviraler Substanzen mit unterschiedlichen pharmakologischen und metabolischen Eigenschaften. Von elementarer Bedeutung nicht nur im Hinblick auf den frühen Therapiebeginn ist ein günstiges Verträglichkeits- und Langzeit-Sicherheitsprofil der antiretroviralen Substanzen: Obwohl die HIV-Infektion primär aufgrund der chronischen

Inflammation einen nachhaltig pathogenen Einfluss auf den Organismus hat, werden Morbidität und Mortalität bei HIV-infizierten Patienten heute weniger durch die HIV-Infektion als durch nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten wie Nierenerkrankungen beeinflusst. HIV-Infizierte weisen im Vergleich zu nicht-HIV-Infizierten ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf; diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zu Nicht-Infizierten häufiger und stellen aktuell die Hauptursachen für Mortalität und Morbidität unter HIV-positiven Patienten dar. Vor diesem Hintergrund besteht sowohl im Hinblick auf die präemptive Vermeidung von Nebenwirkungen und Toxizitäten bei jungen Patienten als auch im Hinblick auf Funktionsbeeinträchtigungen und Komorbiditäten bei älter werdenden Patienten ein großer Bedarf an neuen Substanzen mit guter Wirksamkeit bei gleichzeitig günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen – dies insbesondere bei den NRTI: Gerade für Patienten mit häufig vergesellschafteten ungünstigen renalen und kardiovaskulären Risikokonstellationen gibt es praktisch keine adäquate NRTI-basierte Therapieoption.

Zusammenfassend ist der medizinische Bedarf trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen somit nach wie vor erheblich: Um eine individuell optimale Therapie für Patienten lebenslang sicherzustellen, ist eine hohe Bandbreite verschiedener Therapiealternativen zwingend notwendig. Diese ist aufgrund ihrer großen therapeutischen Bedeutung insbesondere bei den NRTI wichtig, da insgesamt etwa 90% aller antiretroviral behandelten Patienten einen NRTI-Backbone erhalten. Vor dem beschriebenen Hintergrund besteht hier nach wie vor ein großer Bedarf an neuen Substanzen und Kombinationen, die nicht nur eine gute Wirksamkeit und gleichzeitig günstige Sicherheits- und Verträglichkeitsprofile aufweisen, sondern darüber hinaus noch die zwingend notwendige hohe Adhärenz unterstützen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Die Kombination EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya[®]) ist bereits für HIV-infizierte Erwachsene und Jugendliche ≥ 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg zugelassen und besteht aus den Substanzen EVG, COBI und FTC sowie dem neuen NRTI TAF – eine wichtige Neuentwicklung auf Basis von TDF mit verbessertem Sicherheitsprofil. Mit EVG/COBI/FTC/TAF wurde das erste STR, das einen neuen, verbesserten Backbone in Kombination mit einem INI – der in der klinischen Praxis wichtigsten Substanzklasse – enthält, für die Population der Erwachsenen und Adoleszenten zugelassen und wird nun im Rahmen einer Zulassungserweiterung auch für Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre verfügbar. EVG/COBI/FTC/TAF stellt somit nicht nur eine relevante neue Therapieoption dar, sondern für diese Population auch das erste zugelassene STR.

Sowohl TDF als auch TAF sind Prodrugs der intrazellulär wirksamen Substanz TFV – allerdings weisen die beiden Wirkstoffe deutliche Unterschiede sowohl im Hinblick auf ihre chemische Struktur als auch bezüglich ihres Metabolismus, des pharmakologischen und pharmakokinetischen Profils sowie konsekutiv ihrer klinischen Eigenschaften und infolgedessen nicht zuletzt auch hinsichtlich der deutlich geringeren Dosierung von TAF auf.

TAF ist damit eine grundlegende, wichtige und patientenrelevante Neuentwicklung auf Basis des in der klinischen Praxis derzeit als NRTI-Standard eingesetzten TDF:

Nach Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt wird der größte Teil des im Plasma instabilen TDF rasch zu TFV hydrolysiert. In die CD4-Zellen – die eigentlichen Zielzellen – wird primär nicht-hydrolysiertes („intaktes“) TDF aufgenommen und intrazellulär in die aktive Form (TFV-Diphosphat) umgewandelt. Das nach Hydrolyse im Plasma systemisch verfügbare freie TFV wird aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert und die resultierende Akkumulation von TFV in den Tubuluszellen ist vermutlich der primäre ätiologische Faktor für einen tubulären Schaden und konsekutiv die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung. Berichtet werden im Zusammenhang mit TDF primär Kreatininerhöhungen, Verschlechterungen der Nierenfunktion und proximale Tubulopathien (einschließlich Fanconi-Syndrom) [90-93]; schwere renale Nebenwirkungen sind selten [141, 159]. Dabei ist die Gefahr renaler Ereignisse insbesondere bei Vorschädigungen erhöht und der renale toxische Effekt von TDF ist nach Beendigung der Therapie meist reversibel [141]. Dessen ungeachtet muss unter TDF-haltigen Therapie verstärkt auf renale Nebenwirkungen geachtet werden und die potentielle Nephrotoxizität von TDF stellt einen therapielimitierenden Faktor dar; entsprechend gibt es spezielle Empfehlungen zum renalen Monitoring einer TDF-haltigen Therapie [160, 161]. Hinzu kommt, dass das Risiko renaler Ereignisse unter TDF insbesondere in Kombination mit PI/r noch weiter erhöht zu sein scheint; erklärt werden kann dieser Effekt über die in Kombination mit PI/r höheren Plasma-Spiegel von TDF, respektive TFV [162].

Im Gegensatz zu TDF weist TAF eine hohe Stabilität im Plasma auf und wird erst nach der Aufnahme in die CD4-Zellen in TFV umgewandelt [163]; aufgrund dessen sind die systemischen Plasma-Spiegel von freiem TFV nach Gabe von TAF um nahezu 90% geringer als nach Gabe von TDF [164]. Anders als das freie TFV wird TAF nicht aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert, eine Akkumulation in den Tubuluszellen erscheint daher – auch aufgrund der deutlich niedrigeren Dosierung – unwahrscheinlich. Renale Nebenwirkungen wie unter TDF sind unter TAF insofern kaum zu erwarten; desgleichen andere systemische Nebenwirkungen. Damit kann TAF nicht nur bei allen Patienten eingesetzt werden, die TDF bekommen, sondern darüber hinaus auch bei den Patienten, die aufgrund von Nierenschäden oder –funktionsstörungen kein TDF erhalten dürfen: TAF zeichnet sich also nicht nur durch ein generell verbessertes Sicherheitsprofil aus, sondern deckt damit im Hinblick auf die NRTI genau die bestehende Lücke im therapeutischen Bedarf.

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

Dies bestätigen die vorliegenden klinischen Daten zu antiretroviral nicht-vorbehandelten ebenso wie für antiretroviral vorbehandelte Patienten: So zeigte sich in der Phase II-Studie

GS-US-292-0102 ebenso wie in den meta-analysierten Phase III-Studien GS-US-292-0104 und GS-US-292-0111 zum Vergleich von TAF und TDF (jeweils in Kombination mit FTC, EVG und COBI) bei nicht-vorbehandelten Patienten ein signifikant geringerer Einfluss auf die eGFR unter TAF, desgleichen eine signifikant geringere Proteinurie [165, 166] (eGFR und Proteinurie sind validierte Marker für Nierenfunktion, respektive strukturelle Nierenschädigung und entsprechend Leitlinien-empfohlene Parameter für das Monitoring der Nierenfunktion [134]), desgleichen in der Studie GS-US-311-1089 zum Vergleich von TAF und TDF (jeweils in Kombination mit verschiedenen, in beiden Armen wirkstoffgleichen dritten Partnern) bei vorbehandelten Patienten [167]. Auch hinsichtlich der Knochendichte zeigten sich deutliche Vorteile für FTC/TAF: Die Knochendichte nahm unter TAF sowohl in der Hüfte als auch in der Wirbelsäule deutlich weniger ab als unter TDF [165, 166].

Aufgrund des günstigen renalen Sicherheitsprofils wurde EVG/COBI/FTC/TAF ohne Nierenfunktions-adaptierte Dosis- oder Frequenzanpassung ab einer eGFR nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance) ($eGFR_{CG}$) >30 mL/min zugelassen. Zur Zulassung führte die einarmige Phase III-Studie GS-US-292-0112 über 48 Wochen, in der virologisch suppressierte Erwachsene mit milder bis moderater Beeinträchtigung der Nierenfunktion (stabile $eGFR_{CG}$: 30-69 mL/min) auf FTC/TAF umgestellt wurden; 65% der Vortherapien waren TDF-haltig [168]. Während die Nierenfunktion (aktuelle, bzw. „tatsächliche“ glomeruläre Filtrationsrate [GFR], gemessen als Iohexol-Clearance) unverändert blieb, zeigten sich bei den mit TDF vorbehandelten Patienten deutliche Verbesserungen bei der Proteinurie – einem bedeutsamen klinischen Risikomarker für einen Nierenschaden und Surrogat für Mortalität, kardiovaskuläre Ereignisse und Nierenversagen [134]. Grundsätzlich kann eine Proteinurie durch glomeruläre Schäden (erhöhte Permeabilität des Glomerulums), tubuläre Schäden (unvollständige tubuläre Rückresorption) oder erhöhte Protein-Konzentrationen im Plasma (Überproduktion) begründet sein. Entsprechend finden sich bei glomerulären Schäden primär Albumin und bei tubulären Schäden eher niedermolekulare Proteine im Urin, so dass die Zusammensetzung der Proteine Rückschlüsse auf die Art des Nierenschadens zulässt. Die Messung der Proteinurie erfolgt entsprechend der Leitlinien über die Erfassung der quantitativen renalen Parameter UPCR (Protein/Kreatinin-Ratio im Urin) und UACR (Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin) [134, 161, 169] und für diese Parameter zeigten sich in der Studie GS-US-292-0112 nach Umstellung auf FTC/TAF deutliche Verbesserungen: So war die Proteinurie, gemessen als UPCR, bei 69% der Patienten nach Umstellung nicht mehr klinisch signifikant (<200 mg/g), analog die Albuminurie gemäß UACR (≥ 30 mg/g) bei 53% der Patienten. Signifikante Verbesserungen zeigten sich auch für die renalen Parameter Beta-2 Mikroglobulin (B2M) und Retinolbindendes Protein (RBP) (jeweils gemessen als Ratio über Kreatinin): B2M ist ein kleines Membranprotein, RBP ein kleines Transporterprotein; bei normaler Nierenfunktion werden beide Substanzen im proximalen Tubulus vollständig rückresorbiert, ihr Nachweis im Urin ist daher ein Marker für einen tubulären Schaden. Die Knochendichte stieg sowohl in der Wirbelsäule als auch in der Hüfte signifikant an [170]. Insbesondere in einem bereits renal kompromittierten Patientenkollektiv sprechen die Daten im Hinblick auf das günstige renale und ossäre Nebenwirkungsprofil für einen Einsatz von EVG/COBI/FTC/TAF.

Zudem erlaubt die zielgerichtete Formulierung von TAF eine deutlich geringere Dosierung und führt damit zu einer erheblich geringeren Substanzexposition für den Patienten: Während bei TDF eine Dosierung von 245 mg TDF eingesetzt wird, ist bei TAF eine Dosierung von 25 mg (respektive 10 mg TAF bei Einsatz in Kombination mit einem geboosterten PI oder INI) ausreichend. Die per se bereits deutlich geringere Dosierung von TAF im Vergleich zu TDF und das Vorliegen von zwei unterschiedlichen Dosierungen ermöglicht eine dem Kombinationspartner angepasste und damit schlussendlich optimalere Dosierung einer antiretroviralen Therapie. Die im Vergleich zu TDF über 90% geringere Substanzbelastung unter TAF mit potentiell geringeren Nebenwirkungen ist insbesondere bei einer lebenslangen Therapie ein weiterer erheblicher patientenrelevanter Vorteil.

Die klinische Relevanz der verfügbaren Daten und die Bedeutung von TAF zeigt auch die Tatsache, dass EVG/COBI/FTC/TAF direkt in die US-amerikanischen Leitlinien der Department of Health and Human Services (DHHS) in die bevorzugte Empfehlung zur Initialtherapie aufgenommen wurde [42, 171], desgleichen in den spanischen Leitlinien der Grupo de Estudio del Sida-SEIMC (GeSIDA) [172] und den italienischen Leitlinien [173]. In den im Dezember 2015 aktualisierten Deutsch-Österreichischen Leitlinien wurde EVG/COBI/FTC/TAF nicht nur direkt in die bevorzugte Empfehlung zur Initialtherapie aufgenommen, sondern es wurde gleichzeitig das analoge TDF-haltige Regime EVG/COBI/FTC/TDF in die alternative Empfehlung herabgestuft [33]; zudem wird explizit darauf hingewiesen, dass „kurz nach dem Erscheinen dieser Leitlinien mit der Verfügbarkeit von TAF in weiteren Ein-Tabletten-Regimen und für freie Kombinationen zu rechnen ist“. Zwischenzeitlich wurde TAF in weiteren Ländern im Zuge der Aktualisierungen der jeweiligen Leitlinien in die bevorzugten Empfehlungen aufgenommen [35-37].

Zusammenfassung

Das TAF-basierte STR EVG/COBI/FTC/TAF ist eine hochwirksame, gut verträgliche, wichtige neue Therapieoption für HIV-infizierte Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre, die sich insbesondere durch ein sehr gutes Sicherheitsprofil auszeichnet. Der Fokus liegt dabei auf dem neuen NRTI TAF und dem ersten verfügbaren STR für diese spezielle Population.

Mehr als 90% aller HIV-Infizierten, die antiretroviral behandelt werden, erhalten eine NRTI-haltige Therapie; demgegenüber sind mit TDF, ABC und den Cytidin-Analoga FTC und 3TC nur wenige Substanzen aus dieser Klasse heute überhaupt noch „State-of-the-ART“ – und dies mit Limitationen hinsichtlich des Langzeitsicherheitsprofils und damit des klinischen Einsatzes. Nach der FTC-Zulassung in 2003 steht mit TAF nach mehr als einer Dekade nun eine neue NRTI-Option mit wesentlichen patientenrelevanten Vorteilen zur Verfügung: TAF ist die grundlegende und wichtige Neuentwicklung auf Basis des in der klinischen Praxis als NRTI-Standard eingesetzten TDF. Die innovative molekulare Struktur von TAF verbindet das umfassend untersuchte, sehr gute Wirksamkeitsprofil der intrazellulären Wirksubstanz TFV mit einem verbesserten Sicherheitsprofil durch die chemische Struktur des Alafenamid-Prodrugs: Im Gegensatz zu TDF weist TAF eine hohe Stabilität im Plasma auf und wird erst nach der Aufnahme in die CD4-Zellen in TFV umgewandelt; aufgrund dessen sind die systemischen Plasma-Spiegel von freiem TFV unter TAF um nahezu 90% geringer als unter

TDF, während die intrazellulären Spiegel von TFV-Diphosphat deutlich höher sind. Entsprechend erlaubt die zielgerichtete Formulierung von TAF eine deutlich geringere Dosierung und führt damit zu einer erheblich geringeren Substanzexposition und potentiell weniger Nebenwirkungen für den Patienten.

Anders als das freie TFV wird TAF nicht aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert, eine Akkumulation in den Tubuluszellen erscheint – auch aufgrund der deutlich niedrigeren Dosierung – daher unwahrscheinlich. Renale Nebenwirkungen wie unter TDF sind unter TAF insofern kaum zu erwarten; desgleichen andere systemische Nebenwirkungen. Die speziell entwickelte Pharmakokinetik von TAF führt zu einer sehr guten Wirksamkeit und zu einem, insbesondere im Hinblick auf Niere und Knochen günstigen (Langzeit-)Nebenwirkungsprofil, das sich in den vorliegenden klinischen Daten bestätigt. Damit kann TAF nicht nur bei allen Patienten eingesetzt werden, die TDF bekommen, sondern darüber hinaus auch bei den Patienten, die aufgrund von Nieren-Problemen kein TDF (mehr) erhalten dürfen: TAF zeichnet sich also nicht nur durch ein generell verbessertes Sicherheitsprofil aus, sondern deckt damit im Hinblick auf die NRTI genau die bestehende Lücke im therapeutischen Bedarf. Die klinische Relevanz der Vorteile von TAF zeigen sich deutlich durch die Tatsache, dass EVG/COBI/FTC/TAF direkt in die bevorzugte Empfehlung der in 2015/2016 aktualisierten Leitlinien der DHHS, der GeSIDA, des HIV/AIDS Italian Expert Panel und der DAIG/ Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG) aufgenommen wurde [33, 42, 171-173] – letztere empfehlen das analoge TDF-haltige Regime EVG/COBI/FTC/TDF mit Aufnahme von EVG/COBI/FTC/TAF bei Erwachsenen nur noch alternativ und weisen explizit auf die baldige Verfügbarkeit weiterer TAF-haltiger Produkte hin.

Das neue STR EVG/COBI/FTC/TAF stellt damit eine relevante neue Therapieoption für HIV-infizierte Kinder (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg) dar – dies nicht nur generell, sondern insbesondere auch vor dem Hintergrund der Tatsache, dass der therapeutische Bedarf gerade bei den NRTI besonders hoch ist. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat bei der Erweiterung der Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF für Kinder eine Einschränkung auf solche Patienten vorgenommen, für die andere Regime aufgrund von Toxizitäten nicht in Frage kommen. Diese Einschränkung erfolgte jedoch nicht auf Basis der vorliegenden Daten, sondern beruht darauf, dass nach Einschätzung der EMA für die sensible Population der Kinder im Rahmen der vorliegenden Studie keine ausreichenden Daten im Hinblick auf die Langzeitsicherheit für eine uneingeschränkte Zulassung vorliegen (geringe Anzahl der Kinder in der Studie, Dauer der Behandlung). Da jedoch ein ungedeckter therapeutischer Bedarf an verbesserten und vereinfachten Behandlungsregimen für Kinder besteht, erfolgte die Erweiterung der Zulassung in der vorliegenden Form. Durch die Formulierung als STR – das erste STR, das für die Population der Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre zur Verfügung steht – reduziert EVG/COBI/FTC/TAF zudem das Risiko für selektive Nicht-Adhärenz und unterstützt die notwendige hohe Therapietreue.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

In den bisherigen Dossiers zu EVG/COBI/FTC/TAF, FTC/TAF und FTC/Rilpivirin [RPV]/TAF, die als Zielpopulation sowohl der Population der erwachsenen als auch die Population der adoleszenten HIV-Infizierten beinhaltet haben, wurde die Population der Adoleszenten nicht getrennt betrachtet, da die Anzahl der Jugendlichen ≥ 12 bis < 18 Jahre mit einer HIV-Infektion aus den vorliegenden Daten nicht genau angegeben werden kann. Dieses Vorgehen entspricht der Vorgehensweise des G-BA, der bestätigt, dass diese Angabe keine adäquate Quantifizierung der Patientenpopulation der Adoleszenten zulässt [174, 175]. Gleiches gilt für die Population der Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre. Zur Ermittlung einer Zielpopulation für die Berechnung der Kosten in Abschnitt 3.3 wird auf Basis der verfügbaren Angaben des RKI dennoch ein Versuch der Abschätzung der Anzahl der HIV-infizierten Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre vorgenommen, in dem Wissen, dass es sich hier um eine Unter- oder auch Überschätzung der tatsächlichen Zahlen handeln kann, insbesondere aufgrund der fehlenden Angaben speziell für die Population der Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre.

Das RKI als Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit ist im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes beauftragt, die ihm übermittelten Daten meldepflichtiger Erkrankungen zu sammeln und unter infektionsepidemiologischen Gesichtspunkten auszuwerten. Zusätzlich werden die Daten von drei Erhebungsinstrumenten (AIDS-Fallregister, ClinSurv HIV und HIV-Serokonverterstudie) in der Zentralen HIV-Datenbank des RKI zusammengefasst. Die vom RKI zeitnah veröffentlichten Daten bilden die Grundlage für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland. Berichtet werden im Folgenden die für die jeweiligen Parameter (Prävalenz, Neudiagnosen etc.) jeweils aktuellsten Daten.

Geschlechts und Altersverteilung

Unter den mehr als 84.700 HIV-infizierten Patienten im Jahr 2015 waren rund 69.500 Männer (ca. 82%) und etwa 15.200 Frauen [16]. Der prozentuale Anteil der Männer an den Neuinfektionen in Deutschland war dabei mit 84% (2.700 von 3.200 HIV-Neuinfektionen) gleich zum Vorjahr [16, 31]. Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (79,1%) häufiger als bei Frauen (20,8%; keine Angaben: 0,1%; Stand: 28. September 2017). Damit lag 2016 der Anteil der Männer an den HIV-Neudiagnosen unter und der Anteil der Frauen über dem jeweiligen anteiligen Mittel der vorherigen zehn Jahre [15]. HIV-Infektionen traten 2016 in Deutschland, wie in den letzten

Jahren, vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auf [15]. Ende 2013 lebten ca. 200 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren in Deutschland mit der Diagnose HIV [30]; dies entspricht einem Anteil von unter 1%. In den folgenden RKI-Berichten zur Epidemiologie von HIV wurden Kinder nicht mehr separat ausgewiesen.

Prävalenz

Die Zahl der Personen, die mit einer HIV-Infektion leben, nimmt seit Mitte der 90er-Jahre kontinuierlich zu. Durch die Verfügbarkeit der hochwirksamen antiretroviralen Therapie versterben erheblich weniger Menschen an einer HIV-Infektion/AIDS, als sich neu mit HIV infizieren – die Lebenserwartung eines HIV-Infizierten entspricht heute nahezu der eines Menschen, der nicht mit HIV infiziert ist. Die Anzahl der Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben, hat sich seit Mitte der 90er-Jahre verdoppelt und wird voraussichtlich auch in den kommenden Jahren ansteigen [176], was sich auch in den aktuellen Zahlen des RKI zu Neuinfektionen einerseits und Todesfällen andererseits widerspiegelt [16].

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

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

	2010 [26]	2011 [27]	2012 [28, 29]	2013 [30]	2014 [31]	2015 [16]
Personen, die mit HIV/AIDS leben	~70.000 (60.000-83.000)	~73.000 (66.000-80.000)	~78.000 (66.000-91.000)	~80.000 (69.000-91.000)	>83.400 (77.000-91.200)	>84.700 (78.300-91.100)
Männer mit HIV/AIDS	~57.000 (49.000-68.000)	~59.000 (53.000-64.500)	~63.000 (53.000-74.000)	~65.000 (56.000-75.000)	>68.400 (63.200-74.700)	>69.500 (64.500-74.600)
Frauen mit HIV/AIDS	~13.000 (11.000-16.000)	~14.000 (12.700-15.200)	~14.000 (13.000-15.000)	~15.000 (12.000-17.000)	>15.100 (13.700-16.800)	>15.200 (13.900-16.800)
darunter Kinder (<15 Jahre)	~200	~200	~200	~200	nicht berichtet	nicht berichtet
Personen mit nicht-diagnostizierter HIV-Erkrankung	nicht berichtet	~14.000 (12.000-15.000)	~14.000 (13.000-15.000)	~14.000 (10.000-17.000)	>13.200 (12.100-14.700)	>12.600 (11.300-14.100)
Gesamtzahl HIV/AIDS-Fälle seit Beginn der Epidemie	~91.000 (82.000-103.000)	~100.000 (91.000-110.000)	~94.000 (84.000-110.000)	94.847 [176]	nicht berichtet	nicht berichtet
Patienten, die mit AIDS leben	~12.000 ^a	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	15.750 [177]	15.984 [178]

	2010 [26]	2011 [27]	2012 [28, 29]	2013 [30]	2014 [31]	2015 [16]
Gesamtzahl AIDS-Fälle seit Beginn der Epidemie	~37.000 ^a	nicht berichtet	nicht berichtet	~29.800 [176]	30.474 [177]	30.779 [178]
Todesfälle im jeweiligen Jahr	~550	~500 (400-600)	~550 (530-580)	~550 (520-570)	480 (460-510)	460 (440-480)
Gesamtzahl Todesfälle seit Beginn der Epidemie	~29.000 (27.000-30.000)	~27.000 (25.000-30.000)	~27.000 (26.000-28.000)	~28.000 (27.000-28.000)	27.600 (26.500-28.700)	28.100 (27.000-29.200)
a: Errechnete Fälle aus 2009 und der neudiagnostizierten AIDS-Fälle aus 2010. AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus						

Das RKI schätzt, dass mit Stand Ende 2015 in Deutschland mehr als 84.700 Menschen mit einer HIV-Infektion leben. Darunter waren rund 13.000 Menschen mit nicht diagnostizierter HIV-Infektion; dieser Anteil hat sich im Vergleich zu den Vorjahren nicht wesentlich verändert. Die Zahl der Menschen, die mit AIDS leben, wurde für die Jahre 2011 bis 2013 nicht berichtet; für das Jahr 2016 ergibt nach den Angaben des RKI eine Zahl von 16.214 Menschen [15]. Im Jahr 2013 entsprach die Anzahl der Kinder bis 15 Jahre mit 200 Patienten einem Anteil 0,25% aller mit HIV lebenden Patienten in Deutschland (Tabelle 3-7); die analogen Daten für die folgenden Jahre wurden vom RKI nicht separat berichtet. Da die HIV-Infektionen in Deutschland in den letzten zehn Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auftraten [15] und aufgrund der geringen Anzahl der Mutter-Kind-Transmissionen (21 Meldungen im Jahr 2016) [15], wird davon ausgegangen, dass der Anteil der Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre unter 1% der Zielpopulation für EVG/COBI/FTC/TAF liegt.

Inzidenz (neu diagnostizierte Fälle)

In den Schätzungen früherer Jahre ging das RKI der Vereinfachung halber davon aus, dass die Zahl der neudiagnostizierten Infektionen der Zahl der neuerfolgten Infektionen entspricht. Mithilfe einer neuen Schätzmethode ist es dem RKI seit Ende 2011 möglich, Verlauf und Zahl von Neuinfektionen unter Berücksichtigung des Zeitverzugs zwischen Infektion und HIV-Diagnose zu schätzen. Das in der für das Jahr 2012 vorgenommenen Schätzung angewandte mathematische Modell ist eine Weiterentwicklung des Modells von 2011 und schätzt die HIV-Infektionsinzidenz im Verlauf bis 2012 und darauf basierend die HIV-Prävalenz. Um die Stabilität der Schätzung etwas zu erhöhen, hat das RKI in Absprache mit dem Bundesministerium für Gesundheit entschieden, das Verfahren der jährlichen HIV-Schätzung dahingehend zu modifizieren, dass nicht mehr die HIV-Inzidenz und -Prävalenz des laufenden Jahres, sondern die des Vorjahres geschätzt wird [29]. Obwohl die für die Berechnung zu Grunde liegenden Meldedaten kein unmittelbares und unverzerrtes Abbild liefern, bilden sie die wichtigste Grundlage für Modellierungen des aktuellen Infektionsgeschehens [176]. Eine detaillierte Beschreibung der für die Schätzung

verwendeten Methoden findet sich im Bericht „Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland, Stand Ende 2012“ [28].

Die geschätzte Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland ist nach einem in den letzten Jahren beobachteten Plateau von knapp 3.000 Neuinfektionen pro Jahr aktuell wieder leicht gestiegen und wird für das Jahr 2015 auf etwa 3.200 geschätzt [16]. Die Gesamtzahl der HIV-Erstdiagnosen wurde für das Jahr 2014 mit 3.500 Fällen [178], für das Jahr 2015 mit 3.699 Fällen und für das Jahr 2016 mit 3.419 Fällen berichtet [15]. Für das RKI stellt diese Zahl für 2016 aktuell die untere Grenze der tatsächlichen Neudiagnosen dar [15]. Die Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose bei bereits fortgeschrittenem Immundefekt ist nach dem Abfall in 2012 wieder leicht gestiegen und wurde auf etwa 1.100 Fälle im Jahr 2014 [31] und 1.200 Fälle im Jahr 2015 geschätzt [16]. Die Anzahl der nicht-diagnostizierten HIV-Infizierten liegt seit dem ersten berichteten Jahr 2011 unverändert zwischen 12.000 und 15.000 Personen.

Ergänzend wurde eine Abfrage beim RKI (SURVSTAT@RKI 2.0) zu den Neudiagnosen in den Altersgruppen, die ab 2017 für eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in Frage kommen, durchgeführt. Dies umfasst alle Patienten, die in den Jahren von 2006 bis 2011 in den relevanten Altersgruppen neu diagnostiziert wurden und somit im Jahr 2017 zur Zielpopulation (≥ 6 und < 12 Jahre) zählen. Insgesamt ergibt sich hier eine Gesamtzahl von 101 Patienten. Für das Jahr 2016 wurde eine Inzidenz für die Zielpopulation von 14 Patienten angegeben [179].

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

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

	2010 [26]	2011 [27]	2012 [28, 29]	2013 [30]	2014 [31]	2015 [16]
HIV-Neuinfektionen	~3.000 (2.700-3.300)	~2.700 (2.400-3.000)	~3.400 (3.100-3.600)	~3.200 (3.000-3.400)	3.200 (3.000-3.400)	3.200 (3.000-3.400)
Männer	~2.700 (2.500-3.000)	~2.300 (2.000-2.525)	~3.000 (2.800-3.200)	~2.700 (2.600-3.000)	2.700 (2.500-2.900)	2.700 (2.500-2.900)
Frauen	~290 (260-330)	~400 (380-475)	~410 (360-500)	~460 (410-530)	460 (390-560)	500 (440-560)
HIV-Erstdiagnosen [177]	2.715	2.700	2.978	3.288	3.700 (3.600-3.900) [31]	3.900 (3.800-4.100) [16]
Männer	2.302 (84,8%)	2.269 (84,0%)	2.522 (84,7%)	2.694 (81,9%)	nicht berichtet	nicht berichtet
Frauen	402 (14,8%)	424 (15,7%)	454 (15,2%)	592 (18,0%)	nicht berichtet	nicht berichtet
Kinder ≥ 6 und < 12 Jahre [179]	4	4	5	5	7	5

	2010 [26]	2011 [27]	2012 [28, 29]	2013 [30]	2014 [31]	2015 [16]
HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt ^a	nicht berichtet	~1.000 (900-1.100)	~820 (750-890)	1.100 (1.100-1.300)	1.100 (1.000-1.200)	1.200 (1.100-1.300)
a: klinisches AIDS oder <200 CD4-Zellen/mm ³ AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus						

Mit antiretroviraler Therapie behandelte HIV/AIDS-Patienten in Deutschland

Die folgende Tabelle 3-9 stellt die Zahl der HIV/AIDS-Patienten dar, die in Deutschland in den Jahren 2010 bis 2015 mit antiretroviraler Therapie behandelt wurden.

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

	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Personen, die mit HIV/AIDS leben (umfasst diagnostizierte und nicht-diagnostizierte HIV-Infektionen)	~70.000 (63.000-83.000) [26]	~73.000 (66.000-80.000) [27]	~78.000 (66.000-91.000) [28, 29]	~80.000 (69.000-91.000) [30]	>83.400 (77.000-91.200) [31]	>84.700 (78.300-91.100) [16]
Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben	nicht berichtet	nicht berichtet	~64.000 ^a	~66.000 ^a	~70.100 (64.200-77.400) [31]	72.000 (67.000 – 77.900) [16]
Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten	~50.000 [180]	~52.000 [27]	~50.000 [28, 29]	~54.000 [30]	~57.600 (54.200-61.000) [31]	60.700 (56.800-64.500) [16]
Anteil der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten an Personen, die mit HIV/AIDS leben	71,4%	71,2%	64,1%	67,5%	69,1%	71,7%
Anteil der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten an Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben	-	-	78,1%	81,8%	82,2%	84,3%

	2010	2011	2012	2013	2014	2015
HIV-Infizierte, die auf eine antiretrovirale Therapie eingestellt werden	~5.000 ^b	~5.200 ^b	~5.000 ^b	~5.000 ^b	~5.000 ^b	~5.200 ^b
a: Die Anzahl der Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben, errechnet sich aus der Differenz derjenigen Personen, die mit HIV/AIDS leben und derer, die laut Schätzungen des Robert Koch-Instituts bisher nicht diagnostiziert wurden. b: Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie [180]. AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus						

Wie die Zahl der HIV/AIDS-Patienten ist auch die Gesamtzahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten seit 2009 bei absoluter Betrachtung deutlich gestiegen [31]: Insgesamt wurden im Jahr 2015 etwa 60.700 Personen, die mit HIV/AIDS leben, antiretroviral behandelt; bezogen auf die in Deutschland lebenden Personen mit einer diagnostizierten HIV-Infektion entspricht dies einem Anteil von ca. 84,3% [31] und zeigt damit einen leichten Anstieg gegenüber den berichteten Vorjahren.

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

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

Tabelle 3-10: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2013 bis 2021

Jahr	HIV-Neuinfektionen (Erwachsene)	Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten (Erwachsene)	HIV-Neuinfektionen (Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre)	Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten (Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre)
2013	~3.200 (3.000-3.400) [30]	~54.000 [30]	8 [179]	101 ^b -200 ^c
2014	~3.200 (3.000-3.400) [31]	~57.600 [31]	11 [179]	101 ^b -200 ^c
2015	~3.200 (3.000-3.400) [16]	60.700 [16]	6 [179]	101 ^b -200 ^c
2016	~3.200 (3.000-3.400)	65.540 ^a	13 [179]	101 ^b -200 ^c
2017	~3.200 (3.000-3.400)	70.480 ^a	~10	101 ^b -200 ^c
2018	~3.200 (3.000-3.400)	75.520 ^a	~10	101 ^b -200 ^c
2019	~3.200 (3.000-3.400)	80.560 ^a	~10	101 ^b -200 ^c
2020	~3.200 (3.000-3.400)	85.600 ^a	~10	101 ^b -200 ^c
2021	~3.200 (3.000-3.400)	90.640 ^a	~10	101 ^b -200 ^c

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

b: Auf Basis der für das Jahr 2017 beim RKI abgefragten Prävalenz für Kinder von 101 Patienten [179].

c: Auf Basis der für das Jahr 2013 vom RKI angegebenen Prävalenz für Kinder von 200 Patienten (Tabelle 3-7).

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus

Bei der Population der Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre handelt es sich um eine Population, die zwar grundsätzlich durch Neuinfektionen im genannten Alter anwächst, jedoch auch um die älter werden (≥ 12 Jahre) Kinder reduziert wird; hinzu kommt, dass die Anzahl der Neuinfektionen extrem gering ist und es keinen Anhaltspunkt dafür gibt, dass diese zunimmt. Die verfügbaren Angaben des RKI aus den Jahren 2010-2013 [26-30] nennen konstant eine Anzahl von etwa 200 Kindern (< 15 Jahre) in Deutschland, die mit HIV-1 infiziert sind (Tabelle 3-7). Die Abfrage beim RKI ergab für das Jahr 2017 eine Zielpopulation von 101 Patienten in Deutschland, die theoretisch für eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in Frage kommen [179]. Für die folgenden Berechnungen wird entsprechend die Anzahl von 101 Patienten als Untergrenze und die Zahl von 200 Patienten als Obergrenze angenommen. Für die Entwicklung in den kommenden Jahren wird nicht davon ausgegangen, dass sich diese Zahlen maßgeblich ändern.

Nach den Angaben des RKI wurden für die Jahre 2012 bis 2015 insgesamt ca. 3.400 beziehungsweise 3.200 HIV-Neuinfektionen gemeldet [16, 29-31]. Der Schätzung des RKI zufolge leben außerdem im Jahr 2015 ca. 13.000 Personen in Deutschland, die mit HIV infiziert, aber noch nicht diagnostiziert sind [16]. Einerseits werden neben den jährlichen direkt diagnostizierten Neuinfektionen auch aus dieser Personengruppe in den nächsten Jahren neudiagnostizierte HIV-Infektionen gemeldet werden; andererseits ist davon

auszugehen, dass es im Sinne des „Treatment as Prevention“-Ansatzes aufgrund der zunehmenden Therapie-Abdeckung schleichend zu weniger Neuinfektionen kommt. Insgesamt wird daher angenommen, dass die Zahl der Neuinfektionen auch in den kommenden Jahren innerhalb der angegebenen Spanne bei rund 3.200 Neuinfektionen (± 200) jährlich liegen wird, respektive maximal leicht zunimmt.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Genvoya [®] wird zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 wie folgt angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • Bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg • Bei Kindern ≥ 6 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein.	Nicht-vorbehandelte Patienten: 95-188 ^a	Nicht-vorbehandelte Patienten: 84-165 ^a
	Vorbehandelte Patienten: 85-169 ^a	Vorbehandelte Patienten: 75-148 ^a
a: Annahmen für das Jahr 2017 zur Berechnung der maximalen Spanne der Zielpopulation: alle Patienten der Zielpopulation sind entweder nicht-vorbehandelte oder vorbehandelte Patienten – entsprechend beginnen alle Patienten eine oder wechseln ihre antiretrovirale Therapie. GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HI-Virus=Humanes Immundefizienzvirus		

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

Wie bereits beschrieben liegt zuletzt für das Jahr 2013 eine Angabe des RKI vor, die für Deutschland eine Zahl von 200 HIV-infizierten Kindern (<15 Jahre) nennt [30]. Die Abfrage der Inzidenz bei RKI hat für das Jahr 2017 eine mögliche Zielpopulation von 101 HIV-infizierten Kindern ergeben, die theoretisch für eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in Frage kommt [179]. Für die folgenden Berechnungen wird in Ermangelung genauerer Angaben als Annäherung die Zahl von 101 Patienten als Untergrenze und die Angabe des RKI von 200 Patienten als Obergrenze angenommen. Aus medizinischen Erwägungen ist davon auszugehen, dass alle HIV-infizierten Kinder mit einer antiretroviralen Therapie behandelt werden. Dessen ungeachtet liegen keine spezifischen Angaben oder auch nur

Hinweise dazu vor, wie viele der HIV-infizierten Kinder tatsächlich eine antiretrovirale Therapie erhalten. Im Folgenden wird zur Abbildung der möglichen Maximalvarianten daher einerseits davon ausgegangen, dass alle Kinder nicht-vorbehandelt und andererseits, dass alle vorbehandelt sind. So ergibt sich eine Spanne, über die die Population vor dem Hintergrund der fehlenden Angaben bestmöglich dargestellt werden kann. Entsprechend werden in allen folgenden Berechnungen zwei Zielpopulationen dargestellt:

- Annahme, dass alle 101-200 Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren nicht-vorbehandelt sind
- Annahme, dass alle 101-200 Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren vorbehandelt sind

Vor Behandlungsbeginn und bei einem Therapiewechsel aufgrund von virologischem Versagen sollte ein genotypischer Resistenztest erfolgen, um die adäquate Berücksichtigung von Primärresistenzen und erworbenen Resistenzen und damit die virologische Wirksamkeit der gewählten Therapie sicherzustellen [33]. Entsprechend sollte eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF nur bei Kindern (≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg) angewendet werden, die mit dem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen nachweisbar sind. Aufgrund von Primärresistenzen oder erworbenen Resistenzen gegen die Klasse der INI oder FTC oder TFV ist somit die Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF für einige Patienten nicht geeignet. Auch hinsichtlich der Resistenzen liegen keine spezifischen Daten zu Kindern vor, so dass hier von den vorliegenden Daten zu HIV-Infizierten generell ausgegangen werden muss.

Resistenzen

Nicht-vorbehandelte Patienten: Primärresistenzen

In Deutschland sind bei rund 10-12% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten [33, 48-50]. Primärresistenzen gegen die Klasse der INI sind bisher sehr selten und nicht quantitativ beschrieben, entsprechend ist gemäß der Deutsch-Österreichischen AIDS-Leitlinien eine primäre Testung auf eine Resistenz im Integrase-Gen derzeit in der Regel noch nicht erforderlich [33]. Die RESINA-Studie aus Nordrhein-Westfalen zeigte HI-Viren mit resistenzassoziierten Mutationen gegen NRTI bei 5,8% der untersuchten Patienten [49]; zum gleichen Ergebnis kam eine Untersuchung der Deutschen HIV-1 Serokonverter-Kohorte mit einer Rate von 6% [50]. Diese Resistenzrate umfasst alle mit einer Resistenz gegen irgendeine Substanz aus der Klasse der NRTI assoziierten Virusmutanten. Streng genommen müssten bei der Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation nur die Resistenzen gegen TAF und FTC berücksichtigt werden und nicht die Resistenzen gegen NRTI. Da für diese Berechnung jedoch nur unzureichende Daten vorliegen, wird die Gesamtrate der NRTI-assoziierten Primärresistenzen zugrunde gelegt. Durch die Primärresistenzen gegen NRTI ist somit gemäß der aktuellen Datenlage bei 5,9% der Patienten eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF nicht angezeigt. Bezogen auf die 101, respektive 200 antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten in der Zielpopulation sollte aufgrund von Primärresistenzen gegen NRTI maximal sechs (von den 101), respektive 12 (von den 200) Patienten nicht mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt werden.

Vorbehandelte Patienten

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

Erworbene Resistenzen gegen INI

Zur Ermittlung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten mit erworbenen Resistenzen gegen die Klasse der INI liegen Daten zu RAL vor, das als einziger Vertreter der Klasse der INI für Kinder im Alter von 6 bis <12 Jahren zugelassen ist: In der Zulassungsstudie zu EVG bei stark vorbehandelten Patienten zeigte sich eine Resistenzentwicklung gegenüber RAL bei 7,4% der Patienten [181]. In der STARTMRK-Studie lag die Rate an Resistenzmutationen gegenüber RAL bei nicht-vorbehandelten Patienten bei ca. 1,4% [182]. Auch wenn davon auszugehen ist, dass der Anteil stark vorbehandelter Patienten an allen vorbehandelten Patienten und insbesondere bei Kindern eher gering ist (diese Annahme ergibt sich aus den geringen Verordnungsanteilen der Substanzen, die primär bei weiter vorbehandelten oder Salvage-Patienten eingesetzt werden, also Tipranavir (TPV)/r, ETV oder T-20; IMS PharmaScope), werden beide Studien berücksichtigt, woraus sich eine mittlere Resistenzrate von 4,9% gegenüber RAL ergibt. Es wird entsprechend davon ausgegangen, dass 4,9% der Patienten, die ihre Therapie wechseln, mit einem HI-Virus infiziert sind, das Resistenz-assoziierte Mutationen gegen RAL aufweist und die insofern aufgrund der breiten Kreuzresistenz zwischen RAL und EVG nicht auf EVG umgestellt werden können. Bezogen auf 101, respektive 200 Patienten, die 2017 voraussichtlich die Therapie wechseln, dürften entsprechend fünf, respektive zehn Patienten nicht mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt werden.

Erworbene Resistenzen gegen NRTI

FTC selektiert für die M184V-Mutation, TAF selektiert ebenso wie TDF für die K65R-Mutation. Obwohl in vitro-Daten darauf hindeuten, dass TAF virologisch wirksamer ist als TDF (dies sogar bei TDF-resistenten Isolaten [183]) und die Resistenzrate entsprechend niedriger sein könnte, werden in Ermangelung von aussagekräftigen Real-Life-Daten zur K65R-Mutation unter TAF die Prävalenzen der K65R-Mutation unter TDF berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund werden Daten zur Prävalenz dieser Signaturmutationen herangezogen – archivierte Primärmutationen sind in der Prävalenzanalyse mit erfasst und werden aus diesem Grund nicht mehr separat berücksichtigt. Charpentier et al. berichten auf Basis einer retrospektiven Analyse von genotypischen Resistenztests von Patienten mit virologischem Versagen (n=9.586, jedes antiretrovirale Regime) folgende Prävalenzentwicklung zwischen 2005 und 2010: Die Prävalenz der M184V-Mutation fällt von 36,9% auf 14,8% (4,4%/Jahr) und die Prävalenz der K65R-Mutation sinkt von 1,7% auf 1,0% (0,1%/Jahr) [184]. Miller et al. berichten ebenfalls auf Basis einer retrospektiven Analyse für den Zeitraum zwischen 2003 und 2010 eine ähnliche Entwicklung (n=107.231, alle Regime): Die Prävalenz der M184V-Mutation fällt deutlich von 44,0% auf 17,9% (3,7%/Jahr) und die Prävalenz der K65R-Mutation geht von 4,3% auf 2,1% zurück (0,3%/Jahr) [185]. Gemäß aktueller Angaben aus einer Frankfurter Kohorte von Reinheimer et al. liegt die Prävalenz der K65R-Mutation bezogen auf das Jahr 2012 bei nur mehr 0,2% [186].

Gewichtet man die Prävalenzen aus den Datensätzen entsprechend der Fallzahl und extrapoliert die Prävalenzentwicklung auf das Jahr 2016, ergeben sich folgende geschätzte Prävalenzen für das Jahr 2017: 10,16% für die M184V (FTC) und 1,14% für die K65R (TDF). Bezogen auf 96, respektive 190 Patienten, die 2017 voraussichtlich die Therapie wechseln, dürften entsprechend elf, respektive 21 Patienten (11,3%) nicht mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt werden.

Demzufolge verbleiben in der Zielpopulation 85, respektive 169 Patienten, die 2017 ihre Therapie auf EVG/COBI/FTC/TAF wechseln könnten.

Ein Caveat bei der Interpretation der Daten sind trotz fast identischer Leitlinienempfehlungen die nationalen Verordnungsgewohnheiten im Hinblick auf die Substanzklassen-Wahl; dessen ungeachtet stellt die gewichtete Kombination der Datensätze eine gute Orientierung dar.

Nierenfunktion (Antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten)

Des Weiteren soll die Therapie bei Patienten mit einer $eGFR_{CG}$ unterhalb von 30 mL/min nicht eingeleitet werden. Zur Abschätzung der Patientenzahl mit einer $eGFR_{CG}$ unter 30 mL/min bei Kindern ab 6 bis <12 Jahren liegen keine Daten vor. Es wird davon ausgegangen, dass Kinder in diesem Alter nicht von einer $eGFR_{CG}$ unter 30 mL/min betroffen sind. Vor diesem Hintergrund und zur Vereinfachung der Berechnung wird die Zielpopulation nicht weiter reduziert.

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

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

Legt man 71.405.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2016 (Stand Juli 2017) gesetzlich krankenversichert waren [187], und eine Bevölkerungszahl von 81.600.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2016 zugrunde [188], ergibt sich ein Anteil von ca. 87,5% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

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

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen ^a	101-200
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln ^a	101-200
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen das HI-Virus keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweist (Primärresistenzen gegen NRTI: 5,9%)	95-188
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und bei denen das HI-Virus keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweist	
<ul style="list-style-type: none"> • Abzüglich Patienten mit Resistenzen gegen INI: 4,9% (RAL) • Abzüglich Patienten mit Resistenzen gegen NRTI: 11,3% (TDF, FTC) 	<p>96-190</p> <p>85-169</p>
Anzahl der GKV-Patienten (87,5%), die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen das HI-Virus keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweist	84-165
Anzahl der GKV-Patienten (87,5%), die die Therapie wechseln und bei denen das HI-Virus keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen aufweist	75-148
<p>a: Annahmen für das Jahr 2017 zur Berechnung der maximalen Spanne der Zielpopulation: alle Patienten der Zielpopulation sind entweder nicht-vorbehandelte oder vorbehandelte Patienten – entsprechend beginnen alle Patienten eine oder wechseln ihre antiretrovirale Therapie.</p> <p>FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HI-Virus=Humanes Immundefizienzvirus, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, RAL=Raltegravir, TDF=Tenofoviridisoproxil; TFV=Tenofovir</p>	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nicht zutreffend			
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Krankheitsbild, therapeutischer Bedarf

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien [24, 32, 33, 35-40, 42] und ausgewählter Sekundärliteratur [189] und den dort zitierten Quellen entnommen. Weitere Literatur entstammt der internen Datenbank von Gilead.

Epidemiologie

Die Daten zur Epidemiologie von HIV/AIDS in Deutschland basieren im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI zur Epidemiologie der HIV-Infektion in Deutschland. Die Daten zur Resistenz wurden der RESINA-Studie [49], der Serokonverter-Studie [50] sowie weiteren Veröffentlichungen [183-186] und den jeweiligen Zulassungsstudien [182], respektive Fachinformationen [181] entnommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- [1] Draenert R. 3. Pathophysiologie der HIV-Infektion. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [2] Rockstroh JK. 1. Einleitung. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [3] Niehues T, Königs C. 23. Antiretrovirale Therapie bei Kindern. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [4] O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. The New England journal of medicine. 1996 Feb 15;334(7):426-31.
- [5] Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. Nature. 1989 Mar 16;338(6212):251-3.
- [6] Pantaleo G, Fauci AS. Tracking HIV during disease progression. Current opinion in immunology. 1994 Aug;6(4):600-4.
- [7] Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature. 1995 Jan 12;373(6510):123-6.
- [8] Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science. 1996 Mar 15;271(5255):1582-6.
- [9] Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature. 1995 Jan 12;373(6510):117-22.
- [10] Gruters RA, Terpstra FG, De Jong R, Van Noesel CJ, Van Lier RA, Miedema F. Selective loss of T cell functions in different stages of HIV infection. Early loss of anti-CD3-induced T cell proliferation followed by decreased anti-CD3-induced cytotoxic T lymphocyte generation in AIDS-related complex and AIDS. European journal of immunology. 1990 May;20(5):1039-44.
- [11] Hazenberg MD, Hamann D, Schuitemaker H, Miedema F. T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. Nature immunology. 2000 Oct;1(4):285-9.
- [12] Lawn SD. AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. J Infect. 2004 Jan;48(1):1-12.
- [13] Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo JM, Lubega R, Whitworth JA. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? AIDS. 2002 Mar 8;16(4):597-603.
- [14] Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection – United States, 2014. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recommendations and Reports. 2014;Vol. 63.
- [15] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 39. 28. September 2017.
- [16] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 14. November 2016.

- [17] Hoffmann C. 6.4.1. Ziele einer Dauertherapie. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [18] Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. Lancet. 2000 Apr 1;355(9210):1131-7.
- [19] Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ, Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. Journal of acquired immune deficiency syndromes. 2002 Sep 1;31(1):11-9.
- [20] Donnelly CA, Bartley LM, Ghani AC, Le Fevre AM, Kwong GP, Cowling BJ, et al. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. HIV medicine. 2005 May;6(3):170-8.
- [21] Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. J Infect Dis. 1999 Sep;180(3):666-72.
- [22] Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. The New England journal of medicine. 2001 Mar 8;344(10):720-5.
- [23] Haberl A. 19. HIV und Frauen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [24] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. July 2016.
- [25] Rosin C, Elzi L, Thurnheer C, Fehr J, Cavassini M, Calmy A, et al. Gender inequalities in the response to combination antiretroviral therapy over time: the Swiss HIV Cohort Study. HIV Med. 2015 May;16(5):319-25.
- [26] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 46. 22. November 2010.
- [27] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 46. 21. November 2011.
- [28] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47. 26. November 2012.
- [29] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 11. November 2013.
- [30] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 44. 3. November 2014.
- [31] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 9. November 2015.
- [32] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Klassifikation: S1. Version 03_2013 vom 17. März 2013.
- [33] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11. Dezember 2015.
- [34] Wolf E, Braun P. 8. Resistenzen und Tropismus. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [35] Waters L, Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, Churchill D, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy (2016 interim update). 2016.
- [36] Günthard HF, Saag MS, Benson CA, del Rio C, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2016

- Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2016 Jul 12;316(2):191-210.
- [37] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 9.0 2017.
- [38] HIV AIDS Italian Expert Panel. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. 22 Novembre 2016.
- [39] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. 2017.
- [40] Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2017). 2017.
- [41] Cohen MS, McCauley M, Sugarman J. Establishing HIV treatment as prevention in the HIV Prevention Trials Network 052 randomized trial: an ethical odyssey. Clinical trials. 2012 Jun;9(3):340-7.
- [42] Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services. 2017.
- [43] Boyle A, Sonecha S, Mandalia S, Nelson M. An investigation into frequency and reasons why patients switch antiretroviral therapy and which antiretrovirals are commonly implicated in toxicity. Oral #0312. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2012.
- [44] Tacias M, Viciano P, Deig E, Arranz J, Pasquau J, Vera F, et al. Reasons for antiretroviral treatment changes in Spanish HIV 1 patients in 2011: SWITCH AUDIT study. Poster P292. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2012.
- [45] Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. Lancet. 2010 Jul 3;376(9734):49-62.
- [46] Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, O'Malley PM, Holmberg SD. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. AIDS. 1994 Aug;8(8):1123-8.
- [47] Hoffmann C. 6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [48] Bartmeyer B, Kuecherer C, Houareau C, Werning J, Keeren K, Somogyi S, et al. Prevalence of transmitted drug resistance and impact of transmitted resistance on treatment success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. PLoS One. 2010;5(10):e12718.
- [49] Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer G, Knechten H, et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. Intervirology. 2012;55(2):154-9.
- [50] Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S, et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. PLoS One. 2014;9(5):e95956.
- [51] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [52] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: August 2017.

- [53] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [54] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [55] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Tipranavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [56] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 100 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: September 2017.
- [57] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [58] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [59] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [60] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 150 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [61] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [62] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 75 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [63] Roche Registration Limited. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: November 2016.
- [64] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2016.
- [65] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [66] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [67] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 100 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [68] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [69] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [70] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [71] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [72] Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [73] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Rilpivirin). Stand der Information: Juli 2016.
- [74] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Januar 2016.
- [75] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 25 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Januar 2016.

- [76] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 100 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Januar 2016.
- [77] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [78] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [79] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [80] Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: Dezember 2015.
- [81] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [82] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [83] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 25 mg/100 mg Kautabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [84] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: Juli 2017.
- [85] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.
- [86] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.
- [87] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Fosamprenavir). Stand der Information: April 2016.
- [88] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [89] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [90] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [91] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 123 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [92] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 204 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [93] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 163 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [94] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [95] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 80 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [96] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [97] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: September 2012.
- [98] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Juni 2017.

- [99] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen (Zidovudin). Stand der Information: Juni 2017.
- [100] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Juni 2017.
- [101] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Juli 2016.
- [102] Abgrall S, Ingle SM, May MT, Costagliola D, Mercie P, Cavassini M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS*. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [103] Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T, et al. Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Mar 1;71(3):263-71.
- [104] Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001 Jun 15;15(9):1181-3.
- [105] Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, et al. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J STD AIDS*. 2004 Dec;15(12):803-10.
- [106] Mannheimer S, Friedland G, Matts J, Child C, Chesney M. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2002 Apr 15;34(8):1115-21.
- [107] Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 4;133(1):21-30.
- [108] Danel C, Moh R, Minga A, Anzian A, Ba-Gomis O, Kanga C, et al. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*. 2006 Jun 17;367(9527):1981-9.
- [109] Parienti JJ, Ragland K, Lucht F, de la Blanchardiere A, Dargere S, Yazdanpanah Y, et al. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. *Clin Infect Dis*. 2010 Apr 15;50(8):1192-7.
- [110] Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
- [111] Bae JW, Guyer W, Grimm K, Altice FL. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*. 2011 Jan 28;25(3):279-90.
- [112] Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS patient care and STDs*. 2003 Apr;17(4):169-77.
- [113] Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 16;146(2):87-95.

- [114] Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren JD, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *AIDS*. 2012 Jan 28;26(3):335-43.
- [115] Airoidi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence*. 2010;4:115-25.
- [116] Bangsberg DR, Ragland K, Monk A, Deeks SG. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS*. 2010 Nov 27;24(18):2835-40.
- [117] Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS*. 2001 Jul 27;15(11):1369-77.
- [118] Hodder SL, Mounzer K, DeJesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S, et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS patient care and STDs*. 2010 Feb;24(2):87-96.
- [119] Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 15;48(4):484-8.
- [120] Sax PE, Meyers JL, Mugavero M, Davis KL. Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States. *PLoS One*. 2012;7(2):e31591.
- [121] Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2004 Jul 1;36(3):808-16.
- [122] Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS care*. 2013;25(4):400-14.
- [123] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 6. Mai 2004.
- [124] Maggiolo F, Fregosi S, Bortolussi P, Marcotullio S, Murri R. Single Tablet Regimen (STR) enhance patients' acceptability of HAART. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. P018. Glasgow. 2012.
- [125] Benzie AA, Bansi LK, Sabin CA, Portsmouth S, Hill T, Johnson M, et al. Increased duration of viral suppression is associated with lower viral rebound rates in patients with previous treatment failures. *AIDS*. 2007 Jul 11;21(11):1423-30.
- [126] Rosenblum M, Deeks SG, van der Laan M, Bangsberg DR. The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2009;4(9):e7196.
- [127] Yang WL, Kouyos R, Scherrer AU, Boni J, Shah C, Yerly S, et al. Assessing the Paradox Between Transmitted and Acquired HIV Type 1 Drug Resistance Mutations in the Swiss HIV Cohort Study From 1998 to 2012. *J Infect Dis*. 2015 Jul 1;212(1):28-38.
- [128] Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G, Schülter E, Stellbrink HJ, Noah C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS One*. 2014;9(8):e104474.

- [129] Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012;12:234.
- [130] Saccomanno MF, Ammassari A. Bone disease in HIV infection. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2011 Jan;8(1):33-6.
- [131] Scarpino M, Pinzone MR, Di Rosa M, Madeddu G, Foca E, Martellotta F, et al. Kidney disease in HIV-infected patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Oct;17(19):2660-7.
- [132] Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014 Jul 19;384(9939):241-8.
- [133] Capeau J. Premature Aging and Premature Age-Related Comorbidities in HIV-Infected Patients: Facts and Hypotheses. *Clin Infect Dis*. 2011 Dec;53(11):1127-9.
- [134] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international, Suppl*. 2013;3(1):1-150.
- [135] Rieke A. 27. HIV und Niere. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [136] Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *The Lancet Infectious diseases*. 2015 Jul;15(7):810-8.
- [137] Guaraldi G, Prakash M, Moecklinghoff C, Stellbrink HJ. Morbidity in older HIV-infected patients: impact of long-term antiretroviral use. *AIDS Rev*. 2014 Apr-Jun;16(2):75-89.
- [138] Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Advances in chronic kidney disease*. 2010 Jan;17(1):26-35.
- [139] New York State Department of Health AIDS Institute. Kidney Disease in HIV-infected Patients. 2012.
- [140] Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis*. 2013 May 1;207(9):1359-69.
- [141] Spinner CD, Buhk T. 7. Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [142] Zanni MV, Schouten J, Grinspoon SK, Reiss P. Risk of coronary heart disease in patients with HIV infection. *Nature reviews Cardiology*. 2014 Dec;11(12):728-41.
- [143] Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGE_hIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 15;59(12):1787-97.
- [144] Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 26;170(14):1228-38.
- [145] Esser S, Gelbrich G, Brockmeyer N, Goehler A, Schadendorf D, Erbel R, et al. Prevalence of cardiovascular diseases in HIV-infected outpatients: results from a

- prospective, multicenter cohort study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2013 Mar;102(3):203-13.
- [146] Sabin CA, Reiss P, Ryom L, de Wit S, Kirk O, Weber R, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir and myocardial infarction risk? Poster No. 747LB. CROI 2014.
- [147] Palella Jr FJ, Althoff KN, Moore RD, Zhang J, Kitahata M, Gange S, et al. Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction in the NA-ACCORD. CROI 2015.
- [148] Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):318-30.
- [149] Venhoff N, Walker UA. 31. HIV, Rheumatische Erkrankungen und ossäre Komplikationen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [150] McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15;51(8):937-46.
- [151] Centre of Excellence for Health Immunity and Infections. The EuroSIDA study. 2017. URL: <http://www.chip.dk/Ongoing-Studies/EuroSIDA/About> (aufgerufen am: 09.10.2017).
- [152] Borges AH, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Stellbrink H-J, Uzdaviniene V, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large European HIV Cohort. Abstract Number: 46. CROI 2016.
- [153] Langebeek N, Gisolf EH, Reiss P, Vervoort SC, Hafsteinsdottir TB, Richter C, et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. *BMC medicine*. 2014;12:142.
- [154] Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(9):1297-307.
- [155] Antinori A, Angeletti C, Ammassari A, Sangiorgi D, Giannetti A, Buda S, et al. Adherence in HIV-positive patients treated with single tablet regimens and multiple-pill regimens: findings from the COMPACT study. 2012.
- [156] Cohen C, Davis DL, Meyers JL. Association of partial adherence to antiretroviral therapy with hospitalizations and healthcare costs in an HIV population. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. P001. Glasgow. 2012.
- [157] Skwara P, Bociąga-Jasik M, Kalinowska-Nowak A, Sobczyk-Krupiarz I, Garlicki A. Adherence to single-tablet versus multiple-tablet regimens in the treatment of HIV infection – A questionnaire-based survey on patients satisfaction. *HIV & AIDS Review*. 2014;13(3):95-9.
- [158] Astuti N, Maggiolo F. Single-Tablet Regimens in HIV Therapy. *Infect Dis Ther*. 2014 Jun;3(1):1-17.
- [159] Röling J, Schmid H, Fischereeder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis*. 2006 May 15;42(10):1488-95.
- [160] DAGNÄ e. V. Schriftenreihe 02: Praxisleitfaden HIV-Begleiterkrankungen 15. August 2014.
- [161] Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients:

- recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2005 Jun 1;40(11):1559-85.
- [162] Tong L, Phan TK, Robinson KL, Babusis D, Strab R, Bhoopathy S, et al. Effects of human immunodeficiency virus protease inhibitors on the intestinal absorption of tenofovir disoproxil fumarate in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Oct;51(10):3498-504.
- [163] Lee WA, He GX, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 May;49(5):1898-906.
- [164] Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Aug 1;63(4):449-55.
- [165] Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet.* 2015 Jun 27;385(9987):2606-15.
- [166] Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 Sep 1;67(1):52-8.
- [167] Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *The lancet HIV.* 2016 Apr;3(4):e158-65.
- [168] Pozniak A, Arribas JR, Gathe J, Gupta SK, Post FA, Bloch M, et al. Switching to Tenofovir Alafenamide, Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine, in HIV-Infected Patients With Renal Impairment: 48-Week Results From a Single-Arm, Multicenter, Open-Label Phase 3 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Apr 15;71(5):530-7.
- [169] Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014 Nov 1;59(9):e96-138.
- [170] Pozniak A, Arribas J, Gupta SK, Post FA, Avihingsanon A, Crofoot G, et al. Safety of Tenofovir Alafenamide in Renal Impairment. Poster 795. Presented at the Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 23–26, Seattle, Washington. 2015.
- [171] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. January 2016.
- [172] Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2016). 2016.

- [173] HIV AIDS Italian Expert Panel. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. 17 Dicembre 2015.
- [174] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.
- [175] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
- [176] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 26. 30. Juni 2014.
- [177] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 27. 6. Juli 2015.
- [178] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 38. 26. September 2016.
- [179] Robert Koch-Institut. SURVSTAT@RKI 2.0 – HIV-Inzidenzen bei Kindern in Deutschland. 2017. URL: <https://survstat.rki.de/> (aufgerufen am: 17.11.2017).
- [180] Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D, et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009). Eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress. PW50. Hannover. 2011.
- [181] Gilead Sciences International Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Vitekta 85 mg Filmtabletten (Elvitegravir). Stand der Information: März 2016.
- [182] Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients: Final 5-Year Results From STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 May 1;63(1):77-85.
- [183] Margot N, Liu Y, Babusis D, Miller MD, Callebaut C. Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide (TAF) against Major NRTI-Resistant Viruses: Improvement over TDF/TFV is Driven by Higher TFV-DP Loading in Target cells. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. June 4-8. Toronto, Canada. Poster Number 23. 2013.
- [184] Charpentier C, Lambert-Niclot S, Viseux B, Morand-Joubert L, Storto A, Larrouy L, et al. Evolution of the K65R, K103N and M184V/I reverse transcriptase mutations in HIV-1-infected patients experiencing virological failure between 2005 and 2010. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013 Oct;68(10):2197-8.
- [185] Miller MD, Haddad M, Su C, Gibbs C, McColl DJ, Guyer B. Trends in HIV-1 reverse transcriptase resistance-associated mutations and antiretroviral prescription data from 2003-2010. *Antivir Ther*. 2012;17(6):993-9.
- [186] Reinheimer C, Wesner A, Keppler OT, Doerr HW, Herrmann E, Sturmer M, et al. Prevalence of K65R in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate: recommendations based on the Frankfurt HIV Cohort Study Resistance Database (FHCS-RD). *Medical microbiology and immunology*. 2016 Jan 8.
- [187] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF17 Bund. Stand: Juli 2017.

- [188] Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau 2016.
- [189] Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2016/2017. Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg: Medizin Fokus Verlag; 2016.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: 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)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a				
Kinder ≥ 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich vier Hartkapseln oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten bzw. Hartkapseln)	Kontinuierlich	365
Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Retardtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (2x365 Retard-, bzw. Filmtabletten)	Kontinuierlich	365
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Hartkapseln oral und einmal täglich zwei Filmtabletten oral (3x365 Tabletten bzw. Hartkapseln)	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich drei Filmtabletten oral (3x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich fünf Hartkapseln oral und einmal ^b täglich zwei Filmtabletten oral (7x365 Tabletten bzw. Hartkapseln)	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Retardtablette oral, einmal ^b täglich zwei Filmtabletten oral und einmal täglich eine Hartkapsel oral (4x365 Retard-, bzw. Filmtabletten, bzw. Hartkapseln)	Kontinuierlich	365
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich zwei Hartkapseln oral und einmal ^b täglich drei Filmtabletten oral (5x365 Tabletten bzw. Hartkapseln)	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Hartkapsel und einmal ^b täglich vier Filmtabletten oral (5x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Kinder ≥ 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich je eine Hartkapsel bzw. Filmtablette (2x365 Tabletten bzw. Hartkapseln)	Kontinuierlich	365
Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Retardtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (2x365 Retard-, bzw. Filmtabletten)	Kontinuierlich	365
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Hartkapseln oral und einmal täglich zwei Filmtabletten oral (3x365 Tabletten bzw. Hartkapseln)	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich drei Filmtabletten oral (3x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Hartkapsel und einmal ^b täglich drei Filmdoubletten oral (4x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Retardtablette oral, einmal ^b täglich zwei Filmdoubletten oral und einmal täglich eine Hartkapsel oral (4x365 Retard-, bzw. Filmdoubletten, bzw. Hartkapseln)	Kontinuierlich	365
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich zwei Hartkapseln oral und einmal ^b täglich drei Filmdoubletten oral (5x365 Tabletten bzw. Hartkapseln)	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Hartkapsel und einmal ^b täglich vier Filmdoubletten oral (5x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmdoublette oral (365 Tabletten)	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individuelle antiretrovirale Therapie	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion	Patientenindividuell unterschiedlich	Kontinuierlich	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Beispielhafte Darstellung des jeweils günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit 25 kg respektive 40 kg als Unter- und Obergrenze der Preisspanne.</p> <p>b: Alternativ kann Abacavir zweimal täglich (je 1 Filmtablette) eingenommen werden [1].</p> <p>HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Die Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit einer antiretroviralen Therapie findet kontinuierlich und lebenslang statt [2].

Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der jeweiligen Fachinformation⁴ entnommen [1, 3-12].

EFV, ATV und DRV werden gewichtsabhängig dosiert:

- Kinder mit einem Körpergewicht von 25 bis <32,5 kg nehmen 350 mg EFV, Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg nehmen 600 mg EFV. Patienten mit einem Körpergewicht von 32,5 bis <40 kg würden 2x200 mg EFV erhalten.
- Kinder mit einem Körpergewicht von 15 bis <35 kg nehmen 200 mg ATV, Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg nehmen 300 mg ATV.

⁴ Medicopharm ist aktuell der günstigste Anbieter für EFV, jedoch liegt hierzu keine aktuelle Fachinformation vor. Stattdessen wird für den Behandlungsmodus bei Kindern ≥ 6 bis <12 Jahren und alle weiteren benötigten Informationen die Fachinformation von Sustiva herangezogen [3].

- Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 15 kg bis < 30 kg nehmen 600 mg DRV, Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg nehmen 800 mg DRV. Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg bis < 40 kg würden 675 mg DRV erhalten.

Entsprechend der Vorgehensweise des G-BA soll die größtmögliche Spanne für die Therapiekosten dargestellt werden. Demzufolge werden nachfolgend die Jahrestherapiekosten sowohl für einen Patienten mit 25 kg als auch für einen Patienten mit 40 kg Körpergewicht berechnet. Für die nicht-vorbehandelte Teilpopulation werden die folgenden Kombinationen der zVT abgebildet und jeweils die gewichtsabhängige Unter- und Obergrenze dargestellt:

- EFV in Kombination mit ABC + 3TC oder ABC + FTC
- ATV/r in Kombination mit ABC + 3TC oder ABC + FTC
- DRV/r in Kombination mit ABC + 3TC oder ABC + FTC
- NVP in Kombination mit ABC + 3TC oder ABC + FTC

Für die Kombination NVP mit ABC + 3TC oder ABC + FTC liegt für die hier betrachtete Patientenpopulation zwischen 6 und < 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg nur eine Dosierung vor; diese Regime werden demnach für beide Gewichtsklassen (25 kg und 40 kg) identisch abgebildet.

Da die zVT für EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten aus einer individuellen antiretroviralen Therapie besteht, kann keine einzelne Therapie beschrieben werden. Bei fehlender Spezifizierbarkeit einer einzelnen bestimmten Vergleichstherapie muss somit eine repräsentative Auswahl herangezogen werden. Der G-BA berücksichtigt in den bisherigen Beschlüssen zu HIV-Produkten im Hinblick auf die zVT für vorbehandelte Patienten jeweils ausschließlich klassische Dreifachkombinationen aus zwei NRTI in Kombination mit einem dritten Partner [13-18]. Der Vorgehensweise des G-BA folgend, wird hierzu sowohl das kostengünstigste als auch das teuerste Regime aller zugelassenen und auf dem deutschen Markt verfügbaren Arzneimittel (Tabelle 3-6) für die beiden oben genannten Gewichtsklassen abgebildet. Für die vorbehandelten Teilpopulationen unterscheiden sich die Unter- und Obergrenze der Kosten der jeweiligen Regime je nach Körpergewicht der Patienten, weshalb die Regime für 25 kg und 40 kg Körpergewicht separat dargestellt werden. Hieraus wird in einem weiteren Schritt die maximale Kostenspanne gebildet.

Für antiretroviral vorbehandelte Patienten mit 25 kg Körpergewicht ergibt sich die Untergrenze der Spanne aus der Kombination des NRTI-Backbones ABC/3TC mit dem dritten Partner EFV aus der Substanzklasse der NNRTI, die Obergrenze aus der Kombination des NRTI-Backbones ABC/3TC mit dem dritten Partner RAL aus der Klasse der INI.

Für antiretroviral vorbehandelte Patienten mit 40 kg Körpergewicht ergibt sich die Untergrenze der Spanne aus der Kombination des NRTI-Backbones ABC/3TC mit dem dritten Partner EFV aus der Substanzklasse der NNRTI, die Obergrenze aus der Kombination

des NRTI-Backbones FTC+TDF mit dem dritten Partner Maraviroc (MVC) aus der Substanzklasse der Entry-Inhibitoren.

Tabelle 3-15: Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten – beispielhafte Auswahl^a

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)
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg ^a				
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich vier Hartkapseln oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten bzw. Hartkapseln)	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Zweimal täglich eine Filmtablette und einmal täglich je eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg ^a				
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich je eine Filmtablette (2x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Maraviroc + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Zweimal täglich eine Filmtablette, einmal täglich eine Hartkapsel und einmal täglich 7,5 Messlöffel Granulat (3x365 Tabletten bzw. Hartkapseln und 7,5x365 Messlöffel Granulat)	Kontinuierlich	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Beispielhafte Darstellung des jeweils günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit 25 kg respektive 40 kg als Unter- und Obergrenze der Preisspanne.</p> <p>HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>				

EFV, MVC und TDF werden gewichtsabhängig dosiert:

- Kinder mit einem Körpergewicht von 25 bis <32,5 kg nehmen 350 mg EFV, Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg nehmen 600 mg EFV. Patienten mit einem Körpergewicht von 32,5 bis <40 kg würden 2x200 mg EFV erhalten.
- Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg nehmen 300 mg MVC zweimal täglich. Für Kinder <30 kg Körpergewicht fehlen Daten, um eine Dosierung zu belegen.⁵
- Kinder mit einem Körpergewicht von 22 bis <28 kg nehmen 163 mg, Kinder mit einem Körpergewicht von 28 bis <35 kg nehmen 204 mg, Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg nehmen 245 mg in Form des Granulats. Um eine größtmögliche Spanne abzubilden, werden wie bereits beschrieben sowohl eine Dosierung für einen Patienten mit 25 kg bzw. 40 kg Körpergewicht berechnet.

Die Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit einer antiretroviralen Therapie findet kontinuierlich und lebenslang statt [2].

Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der jeweiligen Fachinformation⁴ entnommen [3-5, 7, 19-23].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365

⁵ Die Dosierung von 300 mg MVC zweimal täglich bei Kindern ≥ 30 kg gilt für eine Einnahme von MVC in Kombination mit Substanzen, die keine starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sind. Die Dosierung von Maraviroc in Kombination mit Substanzen, die starke CYP3A-Inhibitoren sind (mit oder ohne einen CYP3A-Induktor) weicht davon ab [19].

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a			
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg			
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg			
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der maximalen Spanne ^a			
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg			
Individuelle antiretrovirale Therapie	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg			
Individuelle antiretrovirale Therapie	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1- Infektion	Kontinuierlich	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Beispielhafte Darstellung des jeweils günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit 25 kg respektive 40 kg als Unter- und Obergrenze der Preisspanne.</p> <p>HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>			

Die Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit einer antiretroviralen Therapie findet kontinuierlich und lebenslang statt [2].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion	365	150 mg + 150 mg + 200 mg + 10 mg + (510 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Elvitegravir: DDD 0,15 g x 365 Tage = 54,75 g pro Jahr Cobicistat: DDD 0,15 g x 365 Tage = 54,75 g pro Jahr Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviralfenamid: DDD 0,01 g x 365 Tage = 3,65 g pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a				
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	365	3x100 mg + 50 mg + 600 mg + 300 mg (1.250 mg)	1.460 Hartkapseln/Jahr mit: Efavirenz: DDD 0,35 g x 365 Tage = 127,75 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
Nevirapin + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	365	400 mg + 600 mg + 300 mg (1.300 mg)	365 Retardtabletten/Jahr mit: Nevirapin: DDD 0,4 g x 365 Tage = 146,0 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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)
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	365	200 mg + 100 mg + 600 mg + 300 mg (1.200 mg)	365 Hartkapseln/Jahr mit: Atazanavir: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	365	600 mg + 100 mg + 600 mg + 300 mg (1.600 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	365	3x100 mg + 50 mg + 2x300 mg + 200 mg (1.150 mg)	1.460 Hartkapseln/Jahr mit: Efavirenz: DDD 0,35 g x 365 Tage = 127,75 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 2x0,3 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Hartkapseln/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73,0 g pro Jahr
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	365	400 mg + 2x300 mg + 200 mg (1.200 mg)	365 Retardtabletten/Jahr mit: Nevirapin: DDD 0,4 g x 365 Tage = 146,0 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 2x0,3 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Hartkapseln/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73,0 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	365	200 mg + 100 mg + 2x300 mg + 200 mg (1.100 mg)	365 Hartkapseln/Jahr mit: Atazanavir: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 2x0,3 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Hartkapseln/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	365	600 mg + 100 mg + 2x300 mg + 200 mg (1.500 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 2x0,3 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Hartkapseln/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	365	600 mg + 600 mg + 300 mg (1.500 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	365	400 mg + 600 mg + 300 mg (1.300 mg)	365 Retardtabletten/Jahr mit: Nevirapin: DDD 0,4 g x 365 Tage = 146 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	365	300 mg + 100 mg + 600 mg + 300 mg (1.300 mg)	365 Hartkapseln/Jahr mit: Atazanavir: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	365	800 mg + 100 mg + 600 mg + 300 mg (1.800 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,8 g x 365 Tage = 292 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	365	600 mg + 2x300 mg + 200 mg (1.400 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 2x0,3 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Hartkapseln/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73,0 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	365	1x400 mg + 2x300 mg + 200 mg (1.200 mg)	365 Retardtabletten/Jahr mit: Nevirapin: DDD 0,4 g x 365 Tage = 146 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 2x0,3 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Hartkapseln/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	365	300 mg + 100 mg + 2x300 mg + 200 mg (1200 mg)	365 Hartkapseln/Jahr mit: Atazanavir: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 2x0,3 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Hartkapseln/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	365	800 mg + 100 mg + 2x300 mg + 200 mg (1.700 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,8 g x 365 Tage = 292 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 2x0,3 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Hartkapseln/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion	365	150 mg + 150 mg + 200 mg + 10 mg + (510 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Elvitegravir: DDD 0,15 g x 365 Tage = 54,75 g pro Jahr Cobicistat: DDD 0,15 g x 365 Tage = 54,75 g pro Jahr Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviralfenamid: DDD 0,01 g x 365 Tage = 3,65 g pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der maximalen Spanne ^a				
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg				
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	365	3x100 mg + 50 mg + 600 mg + 300 mg (1.250 mg)	1.460 Hartkapseln/Jahr mit: Efavirenz: DDD 0,35 g x 365 Tage = 127,75 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	365	2x400 mg + 600 mg + 300 mg (1.700 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 2 x 0,4 g x 365 Tage = 292 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	365	600 mg + 600 mg + 300 mg (1.500 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Maraviroc + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	365	2x300 mg + 200 mg + 245 mg (1.045 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Maraviroc: DDD 2 x 0,3 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Hartkapseln/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73,0 g pro Jahr 2709,85 g Granulat ⁶ /Jahr mit: Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
a: Beispielhafte Darstellung des jeweils günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit 25 kg respektive 40 kg als Unter- und Obergrenze der Preisspanne. DDD=Defined Daily Dose, HIV=Humanes Immundefizienzvirus				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

Die offiziellen DDD-Angaben entsprechen der Dosierung der einzelnen Wirkstoffe, wie sie in der Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel angegeben sind. Für den Fall, dass die offiziellen DDD-Angaben in der entsprechenden Dosierung für Kinder nicht vorliegen, wurden die Dosierungen für Kinder mit 25 kg und 40 kg gemäß der Fachinformationen verwendet [1, 3-12, 19, 22, 23].

⁶ Es werden insgesamt 46 Packungen (inklusive Verwurf) zu je 60 g Granulat benötigt (1 g Granulat enthält 33 mg TDF).

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	1-Monatspackung: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten 30 Stück): 1.174,09 €	1.107,92 €
	3-Monatspackung: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.440,06 €	3.245,10 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b		
Kinder ≥6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg		
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	1-Monatspackung: Efavirenz (SUSTIVA 50 mg Hartkapseln 30 Stück): 45,29 €	41,62 €
	1/3-Monatspackung: Efavirenz (SUSTIVA 100 mg Hartkapseln 30 Stück): 79,59 €	72,46 €
	3-Monatspackung: Abacavir/Lamivudin (Abacavir/Lamivudin beta 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.729,75 €	1.646,11 €
Nevirapin + Abacavir/Lamivudin	3-Monatspackung: Nevirapin (Nevirapin ratiopharm 400 mg Retardtabletten 3x30 Stück): 1.042,50 €	991,78 €
	3-Monatspackung: Abacavir/Lamivudin (Abacavir/Lamivudin beta 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.729,75 €	1.646,11 €
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	2-Monatspackung: Atazanavir (Reyataz 200 mg/Hartkapseln 2x30 Stück): 896,37 €	845,58 €
	3-Monatspackung: Ritonavir (Norvir 100 mg/Filmtabletten 3x30 Stück): 169,94 €	159,37 €
	3-Monatspackung: Abacavir/Lamivudin (Abacavir/Lamivudin beta 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.729,75 €	1.646,11 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^a
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	2-Monatspackung: Darunavir (Prezista 600 mg/Filmtabletten 2x30 Stück): 930,88 €	878,18 €
	3-Monatspackung: Ritonavir (Norvir 100 mg/Filmtabletten 3x30 Stück): 169,94 €	159,37 €
	3-Monatspackung: Abacavir/Lamivudin (Abacavir/Lamivudin beta 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.729,75 €	1.646,11 €
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	1-Monatspackung: Efavirenz (SUSTIVA 50 mg Hartkapseln 30 Stück): 45,29 €	41,62 €
	1/3-Monatspackung: Efavirenz (SUSTIVA 100 mg Hartkapseln 30 Stück): 79,59 €	72,46 €
	3-Monatspackung: Abacavir (Abacavir Hexal 300 mg Filmtabletten 3x60 Stück): 1.107,03 €	1.053,25 €
	1-Monatspackung: Emtricitabin (EMTRIVA 200 mg Hartkapseln 30 Stück): 302,41 €	278,26 €
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	3-Monatspackung: Nevirapin (Nevirapin ratiopharm 400 mg Retardtabletten 3x30 Stück): 1.042,50 €	991,78 €
	3-Monatspackung: Abacavir (Abacavir Hexal 300 mg Filmtabletten 3x60 Stück): 1.107,03 €	1.053,25 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^a
	1-Monatspackung: Emtricitabin (EMTRIVA 200 mg Hartkapseln 30 Stück: 302,41 €	278,26 €
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	2-Monatspackung: Atazanavir (Reyataz 200 mg Hartkapseln 2x30 Stück): 896,37 €	845,58 €
	3-Monatspackung: Ritonavir (Norvir 100 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 169,94 €	159,37 €
	3-Monatspackung: Abacavir (Abacavir Hexal 300 mg Filmtabletten 3x60 Stück): 1.107,03 €	1.053,25 €
	1-Monatspackung: Emtricitabin (EMTRIVA 200 mg Hartkapseln 30 Stück: 302,41 €	278,26 €
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	2-Monatspackung: Darunavir (Prezista 600 mg Filmtabletten 2x30 Stück): 930,88 €	878,18 €
	3-Monatspackung: Ritonavir (Norvir 100 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 169,94 €	159,37 €
	3-Monatspackung: Abacavir (Abacavir Hexal 300 mg Filmtabletten 3x60 Stück): 1.107,03 €	1.053,25 €
	1-Monatspackung: Emtricitabin (EMTRIVA 200 mg Hartkapseln 30 Stück: 302,41 €	278,26 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^a
Kinder ≥6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg		
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	3-Monatspackung: Efavirenz (Efavirenz Medicopharm ^c 600 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 679,92 € (Festbetrag)	678,15 €
	3-Monatspackung: Abacavir (Abacavir Hexal 300 mg Filmtabletten 3x60 Stück): 1.107,03 €	1.053,25 €
	1-Monatspackung: Emtricitabin (EMTRIVA 200 mg Hartkapseln 30 Stück): 302,41 €	278,26 €
Nevirapin + Abacavir/Lamivudin	3-Monatspackung: Nevirapin (Nevirapin ratiopharm 400 mg Retardtabletten 3x30 Stück): 1.042,50 €	991,78 €
	3-Monatspackung: Abacavir/Lamivudin (Abacavir/Lamivudin beta 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.729,75 €	1.646,11 €
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	3-Monatspackung: Atazanavir (Reyataz 300 mg/Hartkapseln 3x30 Stück): 2.510,60 €	2.368,72 €
	3-Monatspackung: Ritonavir (Norvir 100 mg/Filmtabletten 3x30 Stück): 169,94 €	159,37 €
	3-Monatspackung: Abacavir/Lamivudin (Abacavir/Lamivudin beta 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.729,75 €	1.646,11 €
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	3-Monatspackung: Darunavir (Prezista 800 mg/Filmtabletten 3x30 Stück): 2.564,22 €	1.870,46 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^a
	3-Monatspackung: Ritonavir (Norvir 100 mg/Filmtabletten 3x30 Stück): 169,94 €	159,37 €
	3-Monatspackung: Abacavir/Lamivudin (Abacavir/Lamivudin beta 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.729,75 €	1.646,11 €
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	3-Monatspackung: Efavirenz (Efavirenz Medicopharm ^c 600 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 679,92 € (Festbetrag)	678,15 €
	3-Monatspackung: Abacavir (Abacavir Hexal 300 mg Filmtabletten 3x60 Stück): 1.107,03 €	1.053,25 €
	1-Monatspackung: Emtricitabin (EMTRIVA 200 mg Hartkapseln 30 Stück): 302,41 €	278,26 €
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	3-Monatspackung: Nevirapin (Nevirapin ratiopharm 400 mg Retardtabletten 3x30 Stück): 1.042,50 €	991,78 €
	3-Monatspackung: Abacavir (Abacavir Hexal 300 mg Filmtabletten 3x60 Stück): 1.107,03 €	1.053,25 €
	1-Monatspackung: Emtricitabin (EMTRIVA 200 mg Hartkapseln 30 Stück): 302,41 €	278,26 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^a
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	3-Monatspackung: Atazanavir (Reyataz 300 mg Hartkapseln 3x30 Stück): 2.510,60 €	2.368,72 €
	3-Monatspackung: Ritonavir (Norvir 100 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 169,94 €	159,37 €
	3-Monatspackung: Abacavir (Abacavir Hexal 300 mg Filmtabletten 3x60 Stück): 1.107,03 €	1.053,25 €
	1-Monatspackung: Emtricitabin (EMTRIVA 200 mg Hartkapseln 30 Stück): 302,41 €	278,26 €
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	3-Monatspackung: Darunavir (Prezista 800 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.564,22 €	1.870,46 €
	3-Monatspackung: Ritonavir (Norvir 100 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 169,94 €	159,37 €
	3-Monatspackung: Abacavir (Abacavir Hexal 300 mg Filmtabletten 3x60 Stück): 1.107,03 €	1.053,25 €
	1-Monatspackung: Emtricitabin (EMTRIVA 200 mg Hartkapseln 30 Stück): 302,41 €	278,26 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro^a
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	1-Monatspackung: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten 30 Stück): 1.174,09 €	1.107,92 €
	3-Monatspackung: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.440,06 €	3.245,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der maximalen Spanne ^b		
Kinder ≥6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg		
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	1-Monatspackung: Efavirenz (SUSTIVA 50 mg Hartkapseln 30 Stück): 45,29 €	41,62 €
	1/3-Monatspackung: Efavirenz (SUSTIVA 100 mg Hartkapseln 30 Stück): 79,59 €	72,46 €
	3-Monatspackung: Abacavir/Lamivudin (Abacavir/Lamivudin beta 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.729,75 €	1.646,11 €
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	3-Monatspackung: Raltegravir (ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 3x60 Stück): 2.594,52 €	2.447,85 €
	3-Monatspackung: Abacavir/Lamivudin (Abacavir/Lamivudin beta 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.729,75 €	1.646,11 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg		
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	3-Monatspackung: Efavirenz (Efavirenz Medicopharm ^c 600 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 679,92 € (Festbetrag)	678,15 €
	3-Monatspackung: Abacavir/Lamivudin (Abacavir/Lamivudin beta 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.729,75 €	1.646,11 €
Maraviroc + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	1-Monatspackung: Maraviroc (CELSENTRI 300 mg Filmtabletten 60 Stück): 1.073,00 €	1.012,43 €
	1-Monatspackung: Emtricitabin (EMTRIVA 200 mg Hartkapseln 30 Stück): 302,41 €	278,26 €
	8-Tagespackung: Tenofoviridisoproxil (VIREAD 33 mg/g Granulat 60 g): 150,55 €	141,05 €
<p>a: Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.</p> <p>b: Beispielhafte Darstellung des jeweils günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit 25 kg respektive 40 kg als Unter- und Obergrenze der Preisspanne.</p> <p>c: Medicopharm ist aktuell der günstigste Anbieter für EFV, jedoch liegt hierzu keine aktuelle Fachinformation vor. Stattdessen wird für die Dosierung bei Kindern ≥ 6 bis < 12 Jahren und die zusätzlichen GKV-Kosten die Fachinformation von Sustiva herangezogen [7].</p> <p>EFV=Efavirenz, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-18 beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15. November 2017 [25]. Die jeweiligen Abschläge wurden ebenfalls den Einträgen in der Lauer-Taxe entnommen. Bei den Rabatten kann zusätzlich zu den gesetzlichen Rabatten (Herstellerrabatt nach § 130a, Abs. 1 und 1a Sozialgesetzbuch [SGB] V [26]; Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V [27]) auch ein Preismoratorium nach § 130a, Abs. 3a SGB V enthalten sein [26].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a				
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg				
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Nevirapin + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Kinder ≥ 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg				
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Nevirapin + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701- Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	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
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der maximalen Spanne ^a				
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg				
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg				
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32935)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Maraviroc + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor- Antagonisten (EBM 32821)	Einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
a: Beispielhafte Darstellung des jeweils günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit 25 kg respektive 40 kg als Unter- und Obergrenze der Preisspanne. CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HLA=Humanes Leukozytenantigen				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

In Deutschland sind bei 10-12% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten [2, 28-30]. Aufgrund dieser potentiell vorliegenden Primärresistenzen sollte unabhängig vom gewählten Therapieregime regelhaft und immer vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie ein Resistenztest durchgeführt werden – und zwar unabhängig von Vorgaben in Fachinformationen. Dieses Vorgehen ist Leitlinien-empfohlen und entspricht der gängigen klinischen Praxis [2].

ABC sollte bei Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, nicht angewendet werden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist [31, 32].

MVC ist gemäß Fachinformation für antiretroviral vorbehandelte Patienten zugelassen, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 nachgewiesen wurden [19].

Darüber hinaus bestehen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen⁴ bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT keine weiteren regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [1, 3-12, 19-23]. Somit sind weitere hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	260,00 €
Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32935)	76,70 €
CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab, HI-Virus=Humanes Immundefizienzvirus, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HLA=Humanes Leukozytenantigen	

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

Bei der Anwendung von MVC ist vor Behandlungsbeginn eine genotypische Untersuchung des HI-Virus notwendig. Bei der Anwendung von ABC ist vor Behandlungsbeginn eine Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels notwendig. Die Kosten der Untersuchung wurden dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen [33].

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1- Infektion	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a				
Kinder ≥ 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg				
Efavirenz + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Test auf HLA- B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Test auf HLA- B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Test auf HLA- B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Test auf HLA- B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1- Infektion	Test auf HLA- B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Kinder ≥ 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg				
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Nevirapin + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 6.442,80 € - 12.655,50 € Folgejahre: 0,00 Euro
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der maximalen Spanne ^a				
Kinder ≥ 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg				
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 5.752,50 € - 11.351,60 € Folgejahre: 0,00 €
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 5.752,50 € - 11.351,60 € Folgejahre: 0,00 €
Kinder ≥ 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg				
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 5.752,50 € - 11.351,60 € Folgejahre: 0,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Maraviroc + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	Erstes Jahr: 260,00 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 19.500,00 € - 38.480,00 € Folgejahre: 0,00 €

a: Beispielhafte Darstellung des jeweils günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit 25 kg respektive 40 kg als Unter- und Obergrenze der Preisspanne.
CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HLA=Humanes Leukozytenantigen

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) 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 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovirafenamid	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion	13.160,68 €	1.105.497,12 € - 2.171.512,20 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Zweckmäßige Vergleichstherapie ^c			
Kinder ≥6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg			
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 2.644,79 € + 506,38 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>9.903,76 €</u> Folgejahre: 2.644,79 € + 506,38 € + 6.675,89 € <u>9.827,06 €</u>	Erstes Jahr: 831.915,84 € - 1.634.120,40 € Folgejahre: 825.473,04 € - 1.621.464,90 €
Nevirapin + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 4.022,22 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>10.774,81 €</u> Folgejahre: 4.022,22 € + 6.675,89 € <u>10.698,11 €</u>	Erstes Jahr: 905.084,04 € - 1.777.843,65 € Folgejahre: 898.641,24 € - 1.765.188,15 €
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 5.143,95 € + 646,33 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>12.542,87 €</u> Folgejahre: 5.143,95 € + 646,33 € + 6.675,89 € <u>12.466,17 €</u>	Erstes Jahr: 1.053.601,08 € - 2.069.573,55 € Folgejahre: 1.047.158,28 € - 2.056.918,05 €
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 5.342,26 € + 646,33 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>12.741,18 €</u>	Erstes Jahr: 1.070.259,12 € - 2.102.294,70 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
		Folgejahre: 5.342,26 € + 646,33 € + 6.675,89 € <u>12.664,48 €</u>	Folgejahre: 1.063.816,32 € - 2.089.639,20 €
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 506,38 € + 2.644,79 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>10.884,88 €</u> Folgejahre: 506,38 € + 2.644,79 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>10.808,18 €</u>	Erstes Jahr: 914.329,92 € - 1.796.005,20 € Folgejahre: 907.887,12 € - 1.783.349,70 €
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 4.022,22 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>11.755,93 €</u> Folgejahre: 4.022,22 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>€11.679,23 €</u>	Erstes Jahr: 987.498,12 € - 1.939.728,45 € Folgejahre: 981.055,32 € - 1.927.072,95 €
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 5.143,95 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>13.523,99 €</u> Folgejahre: 5.143,95 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>13.447,29 €</u>	Erstes Jahr: 1.136.015,16 € - 2.231.458,35 € Folgejahre: 1.129.572,36 € - 2.218.802,85 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 5.342,26 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>13.722,30 €</u> Folgejahre: 5.342,26 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>13.645,60 €</u>	Erstes Jahr: 1.152.673,20 € - 2.264.179,50 € Folgejahre: 1.146.230,40 € - 2.251.524,00 €
Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg			
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 2.750,28 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>9.502,87 €</u> Folgejahre: 2.750,28 € + 6.675,89 € <u>9.426,17 €</u>	Erstes Jahr: 798.241,08 € - 1.567.973,55 € Folgejahre: 791.798,28 € - 1.555.318,05 €
Nevirapin + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 4.022,22 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>10.774,81 €</u> Folgejahre: 4.022,22 € + 6.675,89 € <u>10.698,11 €</u>	Erstes Jahr: 905.084,04 € - 1.777.843,65 € Folgejahre: 898.641,24 € - 1.765.188,15 €
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 9.606,48 € + 646,33 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>17.005,40 €</u> Folgejahre: 9.606,48 € + 646,33 € + 6.675,89 € <u>16.928,70 €</u>	Erstes Jahr: 1.428.453,60 € - 2.805.891,00 € Folgejahre: 1.422.010,80 € - 2.793.235,50 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^{a,b}
Darunavir + Ritonavir + Abacavir/ Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 7.585,75 € + 646,33 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>14.984,67 €</u> Folgejahre: 7.585,75 € + 646,33 € + 6.675,89 € <u>14.907,97 €</u>	Erstes Jahr: 1.258.712,28 € - 2.472.470,55 € Folgejahre: 1.252.269,48 € - 2.459.815,05 €
Efavirenz + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 2.750,28 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>10.483,99 €</u> Folgejahre: 2.750,28 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>10.407,29 €</u>	Erstes Jahr: 880.655,16 € - 1.729.858,35 € Folgejahre: 874.212,36 € - 1.717.202,85 €
Nevirapin + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 4.022,22 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>11.755,93 €</u> Folgejahre: 4.022,22 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>11.679,23 €</u>	Erstes Jahr: 987.498,12 € - 1.939.728,45 € Folgejahre: 981.055,32 € - 1.927.072,95 €
Atazanavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis < 12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 9.606,48 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>17.986,52 €</u>	Erstes Jahr: 1.510.867,68 € - 2.967.775,80 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
		Folgejahre: 9.606,48 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € <u>17.909,82 €</u>	Folgejahre: 1.504.424,88 € - 2.955.120,30 €
Darunavir + Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 7.585,75 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + 76,70 € <u>15.965,79 €</u> Folgejahre: 7.585,75 € + 646,33 € + 4.271,51 € + 3.385,50 € + <u>15.889,09 €</u>	Erstes Jahr: 1.341.126,36 € - 2.634.355,35 € Folgejahre: 1.334.683,56 € - 2.621.699,85 €
Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion	13.160,68 €	987.051,00 € - 1.947.780,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – maximale Spanne			
Individuelle antiretrovirale Therapie	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre und mit einem Körpergewicht ≥ 25 kg mit HIV-1-Infektion	Spanne: Erstes Jahr: 9.502,87 € - 22.451,70 € Folgejahre: 9.426,17 € - 22.191,70 €	Spanne: Erstes Jahr: 712.715,25 € - 3.322.851,60 € Folgejahre: 706.962,75 € - 3.284.371,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der maximalen Spanne ^d			
Kinder ≥ 6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von 25 kg			
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥ 6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 2.644,79 € + 506,38 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>9.903,76 €</u>	742.782,00 € - 1.465.756,48 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,b}
		Folgejahre: 2.644,79 € + 506,38 € + 6.675,89 € <u>9.827,06 €</u>	737.029,50 € - 1.454.404,88 €
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 25 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 9.927,39 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>16.679,98 €</u> Folgejahre: 9.927,39 € + 6.675,89 € <u>16.603,28 €</u>	Erstes Jahr: 1.250.998,50 € - 2.468.637,04 € Folgejahre: 1.245.246,00 € - 2.457.285,44 €
Kinder ≥6 bis <12 Jahren mit einem Körpergewicht von 40 kg			
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Kinder ≥6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 2.750,28 € + 6.675,89 € + 76,70 € <u>9.502,87 €</u> Folgejahre: 2.750,28 € + 6.675,89 € <u>9.426,17 €</u>	Erstes Jahr: 712.715,25 € - 1.406.424,76 € Folgejahre: 706.962,75 € - 1.395.073,16 €
Maraviroc + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil	Kinder ≥6 bis <12 Jahre mit einem Körpergewicht von 40 kg mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 12.317,90 € + 3.385,50 € + 6.488,30 € + 260 € <u>22.451,70 €</u> Folgejahre: 12.317,90 € + 3.385,50 € + 6.488,30 € <u>22.191,70 €</u>	Erstes Jahr: 1.683.877,50 € - 3.322.851,60 € Folgejahre: 1.664.377,50 € - 3.284.371,60 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation beziehungsweise Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.</p> <p>c: Die maximale Spanne ergibt sich aus den Jahrestherapiekosten für Patienten mit 25 kg respektive 40 kg.</p> <p>d: Bildung der Spanne unter Verwendung des günstigsten und teuersten Regimes für Patienten mit 25 kg oder 40 kg als Unter- und Obergrenze.</p> <p>GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Kontraindikationen aufgrund von Interaktionen

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

Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin

Carbamazepin ist ein Antikonvulsivum, das zur Behandlung eines weiten Spektrums epileptischer Zustandsbilder Anwendung findet. Es ist ein starker Induktor des CYP450-3A4, weshalb eine gleichzeitige Verabreichung mit Cobicistat zu einem Abfall der Cobicistat-Konzentration und damit zu einer Wirkungslosigkeit des Boosters führen würde. Zudem induziert Carbamazepin über den gleichen Mechanismus den Abbau von EVG. Da alternative Antikonvulsiva zur Behandlung der Epilepsie zur Verfügung stehen (Clonazepam, Gabapentin, Lamotrigin oder Levetiracetam) [34], ergibt sich keine Einschränkung der Verordnungsanteile.

HMG-CoA-Reduktasehemmer: Simvastatin

Simvastatin wird überwiegend über das CYP450-3A4 metabolisiert, weshalb eine Kombination mit Cobicistat zu einem erheblichen Anstieg des Plasmaspiegels der Statine führen könnte. Alternativ stehen andere Statine mit alternativem Metabolismus, wie Pravastatin (Pravasin[®] protect [35] und andere) oder Fluvastatin (Locol[®] [36] und andere) in der gleichen Indikation zur Verfügung.

PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH)

Sildenafil wird wesentlich über das CYP450-3A4 verstoffwechselt, weshalb eine Kombination mit Cobicistat aufgrund des Risikos erhöhter Plasmaspiegel von Sildenafil und eines verstärkten Abfalls des pulmonal-arteriellen Drucks kontraindiziert ist. Die Therapie der PAH ist hochindividuell und eine Infektion mit HIV-1 ist ein möglicher Risikofaktor zur Entwicklung einer PAH. Alternativ stehen jedoch auch andere Therapiestrategien wie Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan [37]) zur Verfügung.

Sedativa/Hypnotika: oral verabreichtes Midazolam

Midazolam wird nahezu ausschließlich über das CYP450-3A System hydroxyliert. Eine Inhibition dieses Systems durch Cobicistat kann zu einem erheblichen kurz- aber auch langfristigen Anstieg des Midazolam-Plasmaspiegels respektive seiner Metaboliten mit z. T. lebensbedrohlichen Konsequenzen (Sedierung, Ateminsuffizienz) führen. Eine Kombination ist daher kontraindiziert. Alternativ stehen zur Prämedikation andere Benzodiazepin-Derivate oder sedierende niedrigpotente tri- und tetrazyklische Antidepressiva zur Verfügung.

Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin

Da alternative antimykobakterielle Wirkstoffe zur Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung stehen (Beispiele: Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid) [38], und die Tuberkulose in Deutschland zudem sehr selten ist (5,6 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner) [39], ergibt sich keine relevante Einschränkung der Versorgungsanteile.

Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (Hypericum perforatum)

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

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

In der hier vorgelegten klinischen Studie GS-US-292-0106 zu antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten haben keine Patienten die Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF innerhalb der jeweiligen Beobachtungsdauer abgebrochen. Somit wird die Zielpopulation auch nicht um Patienten, die die Behandlung abbrechen, verringert.

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

Für die Kalkulation der erwarteten Jahrestherapiekosten für 2017 wird von einer gleich bleibenden Anzahl an pädiatrischen HIV/AIDS-Patienten ≥ 6 bis < 12 Jahren ausgegangen, die in diesen Jahren eine antiretrovirale Therapie beginnen, und von einer relativ gleichbleibenden Anzahl an HIV-Patienten, die ihre Therapie wechseln. Unter der Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile von 10% für 2017 reduzieren sich die GKV-relevanten Kosten für nicht-vorbehandelte Patienten auf 110.549,71 €-217.151,22 € und für vorbehandelte Patienten auf 98.705,10 €-194.778,06 € im Jahr 2017.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben,

herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die aktuellen Preisangaben wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. November 2017) entnommen [25]. Informationen zu den zusätzlichen GKV-Leistungen sowie zu den Dosierungen beruhen auf den Fachinformationen⁴ der jeweiligen Arzneimittel [3, 4, 6, 9-12, 19, 22, 23]. Die Angaben zu den DDD stammen aus der amtlichen Auflistung des WIDO [24].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Hexal AG. Fachinformation Abacavir Hexal 300 mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2016.
- [2] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 6 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 11. Dezember 2015.
- [3] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [4] Betapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Abacavir/Lamivudin beta 600 mg/300 mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2017.
- [5] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.

- [6] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Dezember 2017.
- [7] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: Januar 2016.
- [8] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 100 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: September 2017.
- [9] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [10] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [11] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [12] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid. 5. Januar 2017.
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. 16. Juni 2016.
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil. 5. Dezember 2013.
- [19] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: Juli 2017.
- [20] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 204 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [21] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 163 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [22] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli 2017.

- [23] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [24] Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017.
- [25] Lauer-Taxe online. Stand: 15. November 2017.
- [26] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 30. Mai 2016 (BGBl. I S. 1254) geändert worden ist. § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2016.
- [27] Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 30. Mai 2016 (BGBl. I S. 1254) geändert worden ist. § 130 Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2016.
- [28] Bartmeyer B, Kuecherer C, Houareau C, Werning J, Keeren K, Somogyi S, et al. Prevalence of transmitted drug resistance and impact of transmitted resistance on treatment success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. *PLoS One*. 2010;5(10):e12718.
- [29] Oette M, Reuter S, Kaiser R, Lengauer T, Fatkenheuer G, Knechten H, et al. Epidemiology of transmitted drug resistance in chronically HIV-infected patients in Germany: the RESINA study 2001-2009. *Intervirology*. 2012;55(2):154-9.
- [30] Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S, et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One*. 2014;9(5):e95956.
- [31] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [32] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [33] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. Stand: 4. Quartal 2017.
- [34] Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Kapitel: Entzündliche und erregerebedingte Krankheiten – Diagnostik und Therapie HIV-1-assoziiierter neurologischer Erkrankungen. 2012.
- [35] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Pravasin protect 10/20/40 mg Tabletten (Pravastatin-Natrium). Stand der Information: September 2017.
- [36] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Locol 80 mg Retardtabletten (Fluvastatin). Stand der Information: August 2017.
- [37] Actelion Registration Ltd. Fachinformation Tracleer 62,5 mg/125 mg Filmtabletten (Bosentan). Stand der Information: September 2016.
- [38] Robert Koch-Institut. Tuberkulose. RKI-Ratgeber für Ärzte. 2013. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html#Start (aufgerufen am: 28.11.2017).
- [39] Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2014. Erscheinungsdatum: 9. Dezember 2015.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Angaben wurden der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von Genvoya® entnommen [1]. Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

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

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

Dosierung

Erwachsene und pädiatrische Patienten ab 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg

Einnahme einer Tablette einmal täglich zum Essen.

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

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

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Es liegen keine Daten vor, die Dosierungsempfehlungen für Kinder <12 Jahren mit einer Nierenfunktionsstörung erlauben.

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

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Kindern unter 6 Jahren oder mit einem Körpergewicht <25 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Genvoya sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerkleinert werden. Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tablette im Ganzen zu schlucken, können die Tablette in zwei Hälften teilen und diese nacheinander einnehmen, um sicherzustellen, dass die ganze Dosis eingenommen wird.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

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

- Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin

- Wirkstoffe zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität: Cisaprid
- Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin, Simvastatin
- Neuroleptika: Pimozid
- PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der PAH
- Sedativa/Hypnotika: oral angewendetes Midazolam, Triazolam

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

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

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

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya bei Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist nicht erwiesen.

TAF ist gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) aktiv. Das Absetzen der Therapie mit Genvoya bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Genvoya absetzen, sollten für mindestens mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden.

Lebererkrankung

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

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

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem

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

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero

Nukleos(t)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.

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

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

Opportunistische Infektionen

Patienten, die Genvoya oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der

Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.

Osteonekrose

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

Nephrotoxizität

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

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

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

Genvoya darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die TAF, TDF, 3TC oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer HBV-Infektion eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Vorschriften zur Kontrazeption

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

Kinder und Jugendliche

In einer klinischen Studie (GS-US-292-0106), in der Genvoya bei 23 HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten mit einem mittleren Alter von 10 Jahren (Spanne: 8 bis 11 Jahre) angewendet wurde, waren die mittleren EVG-, COBI-, FTC-, TFV- und TAF-Expositionen höher (20 bis 80%) als die mittleren Expositionen, die bei Erwachsenen erreicht wurden (siehe Abschnitte 4.1 und 5.2 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile

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

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

Genvoya soll nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden. Daher werden keine Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (einschließlich PI und NNRTI) gemacht (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

EVG

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

COBI

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

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

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

FTC

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

TAF

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

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

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

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

Weitere Wechselwirkungen

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

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Genvoya und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 3-23 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung. Die beschriebenen Wechselwirkungen basieren auf Studien, die mit Genvoya oder den Wirkstoffen von Genvoya (EVG, COBI, FTC und TAF) als Einzelwirkstoffe und/oder in Kombination durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potentielle Arzneimittelwechselwirkungen, die unter Genvoya auftreten könnten.

Tabelle 3-23: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Genvoya und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
ANTIINFJEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich)/ EVG (150 mg einmal täglich) ^b	EVG: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 67% C _{max} : ↔ Die Konzentrationen von Ketoconazol und/oder COBI können bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya sollte die maximale Tagesdosis von Ketoconazol 200 mg nicht überschreiten. Für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung ist besondere Vorsicht geboten und eine enge klinische Überwachung wird empfohlen.
Itraconazol ^c Voriconazol ^c Posaconazol ^c Fluconazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen von Itraconazol, Fluconazol und Posaconazol können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein. Die Konzentration von Voriconazol kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöhen oder verringern.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya sollte eine enge klinische Überwachung erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya sollte die maximale Tagesdosis von Itraconazol 200 mg nicht überschreiten. Es wird empfohlen, das Nutzen/Risiko-Verhältnis zu bewerten, um die Anwendung von Voriconazol zusammen mit Genvoya zu begründen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
Rifabutin (150 mg alle zwei Tage)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)	Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von COBI und EVG signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann. Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-Desacetyl-Rifabutin: AUC: ↑ 525% C _{min} : ↑ 394% C _{max} : ↑ 384% EVG: AUC: ↓ 21% C _{min} : ↓ 67% C _{max} : ↔ COBI: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 66% C _{max} : ↔	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Rifabutin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Rifabutin-Dosis 150 mg dreimal pro Woche an festen Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag). Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Desacetyl-Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko einer Rifamycin-Resistenzentwicklung und zu Therapieversagen kommen kann.
Arzneimittel gegen das Hepatitis-C-Virus		
Ledipasvir (90 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)/ FTC (200 mg einmal täglich)/ TAF (10 mg einmal täglich) ^d	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C _{min} : ↑ 93% C _{max} : ↑ 65% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C _{min} : nicht zutreffend C _{max} : ↑ 28% Sofosbuvir-Metabolit GS-566500: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung ist keine Dosisanpassung von Ledipasvir/Sofosbuvir oder Genvoya angezeigt.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
	EVG: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 46% C _{max} : ↔ COBI: AUC: ↑ 53% C _{min} : ↑ 225% C _{max} : ↔ FTC: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ TAF: AUC: ↔ C _{min} : nicht zutreffend C _{max} : ↔	
Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)/ Velpatasvir (100 mg einmal täglich)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)/ FTC (200 mg einmal täglich)/ TAF (10 mg einmal täglich) ^d	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C _{min} : nicht zutreffend C _{max} : ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48% C _{min} : ↑ 58% C _{max} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C _{min} : ↑ 60% C _{max} : ↑ 30% EVG: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ COBI: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 103% C _{max} : ↔ FTC: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ TAF: AUC: ↔ C _{min} : nicht zutreffend C _{max} : ↓ 20%	Bei gleichzeitiger Anwendung ist keine Dosisanpassung von Sofosbuvir/Velpatasvir oder Genvoya angezeigt.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
Boceprevir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir kann die intrazelluläre Aktivierung und klinische antivirale Wirksamkeit von TAF beeinträchtigen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Boceprevir nicht empfohlen.
Makrolid-Antibiotika		
Clarithromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen von Clarithromycin und/oder COBI können bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya verändert sein.	Die Dosierung von Clarithromycin sollte sich nach der CrCl des Patienten, unter Berücksichtigung der Wirkung von COBI auf die CrCl und das Serumkreatinin richten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit einer CrCl von 60 mL/min oder höher: Eine Anpassung der Dosierung von Clarithromycin ist nicht erforderlich. Patienten mit einer CrCl zwischen 30 mL/min und 60 mL/min: Die Clarithromycin-Dosis sollte um 50% herabgesetzt werden.
Telithromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen von Telithromycin und/oder COBI können bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya verändert sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya wird eine klinische Überwachung empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin (200 mg zweimal täglich)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von COBI signifikant herabsetzen.</p> <p>EVG: AUC: ↓ 69% C_{min}: ↓ 97% C_{max}: ↓ 45%</p> <p>COBI: AUC: ↓ 84% C_{min}: ↓ 90% C_{max}: ↓ 72%</p> <p>Carbamazepin: AUC: ↑ 43% C_{min}: ↑ 51% C_{max}: ↑ 40%</p> <p>Carbamazepin-10,11-Epoxid: AUC: ↓ 35% C_{min}: ↓ 41% C_{max}: ↓ 27%</p>	Carbamazepin verringert die Plasmakonzentrationen von EVG und COBI, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Carbamazepin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
GLUKOKORTIKOIDE		
Alle Kortikosteroide mit Ausnahme von Produkten zur Anwendung auf der Haut		
In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Kortikosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit Genvoya angewendet werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt.	Die gleichzeitige Gabe von Genvoya und Kortikosteroiden, die durch CYP3A (z. B. Fluticasonpropionat oder andere inhalativ oder nasal angewendete Kortikoide) metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Kortikosteroidwirkungen wie Cushing-Syndrom und adrener Suppression erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-metabolisierten Kortikosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidwirkungen überwacht werden. Alternative Kortikosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclomethason für die intranasale oder inhalative Anwendung sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
ANTAZIDA		
Magnesium-/Aluminiumhaltige antazide Suspension (20 mL Einzeldosis)/ EVG (50 mg Einzeldosis)/ RTV (100 mg Einzeldosis)	EVG (bei ± 2 Stunden Abstand zur antaziden Suspension): AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ EVG (bei gleichzeitiger Anwendung): AUC: ↓ 45% C _{min} : ↓ 41% C _{max} : ↓ 47%	Die Plasmakonzentration von EVG ist bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida infolge lokaler Komplexbildung im Gastrointestinaltrakt und nicht aufgrund von Veränderungen des gastrischen pH-Werts verringert. Es wird empfohlen, Genvoya und Antazida mit mindestens 4 Stunden Abstand einzunehmen. Informationen zu anderen säurereduzierenden Wirkstoffen (z. B. H ₂ -Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer), siehe Abschnitt „Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden“.
NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL		
Multivitaminpräparate	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.	Da bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya und Multivitaminpräparaten der Effekt einer kationischen Komplexbildung durch EVG nicht ausgeschlossen werden kann, wird empfohlen, Genvoya und Multivitaminpräparate mit mindestens 4 Stunden Abstand einzunehmen.
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. COBI bewirkt eine reversible Hemmung von MATE-1, und die Metformin-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya werden die sorgfältige Überwachung des Patienten und die Anpassung der Dosierung von Metformin empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon (80–120 mg)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)	Methadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ COBI: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ EVG: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Methadon ist nicht erforderlich.
Buprenorphin/Naloxon (16/4 bis 24/6 mg)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)	Buprenorphin: AUC: ↑ 35% C _{min} : ↑ 66% C _{max} : ↑ 12% Naloxon: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28% COBI: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ EVG: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Buprenorphin/Naloxon ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich)/Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich)/FTC/TAF (200/25 mg einmal täglich) ^e	Norelgestromin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya und einem hormonellen Kontrazeptivum ist Vorsicht geboten. Das hormonelle Kontrazeptivum sollte mindestens 30 µg Ethinylestradiol und Norgestimat als Gestagen enthalten, oder die Patientinnen sollten eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).
Norgestimat (0,180/0,215 mg einmal täglich)/Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich)/EVG (150 mg einmal täglich)/COBI (150 mg einmal täglich) ^f	Norgestimat: AUC: ↑ 126% C _{min} : ↑ 167% C _{max} : ↑ 108% Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25% C _{min} : ↓ 44% C _{max} : ↔ EVG: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Die langfristigen Auswirkungen der erheblich erhöhten Progesteron-Exposition sind nicht bekannt. Die Auswirkungen einer gleichzeitigen Anwendung von Genvoya und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, sind nicht bekannt; diese sollte daher vermieden werden.
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis)/COBI (150 mg Mehrfachdosierung)	Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41%	Bei kombinierter Anwendung von Digoxin und Genvoya wird empfohlen, den Digoxinspiegel zu überwachen.
Disopyramid Flecainid Systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Genvoya ist besondere Vorsicht geboten und es wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.
ANTIHYPERTENSIVA		
Metoprolol Timolol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen von Betablockern können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe und Genvoya wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Möglicherweise ist eine Verringerung ihrer Dosis erforderlich.

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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
INHALATIVE BETAAGONISTEN		
Salmeterol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Salmeterol führen, was wiederum möglicherweise mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert ist.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Genvoya wird nicht empfohlen.
HMG-COA-REDUKTASEHEMMER		
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)	EVG: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38% C _{min} : nicht zutreffend C _{max} : ↑ 89%	Die Konzentration von Rosuvastatin ist vorübergehend erhöht, wenn es gleichzeitig mit EVG und COBI angewendet wird. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Rosuvastatin in Kombination mit Genvoya angewendet wird.
Atorvastatin Pitavastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen von Atorvastatin und Pitavastatin können erhöht sein, wenn sie gleichzeitig mit EVG und COBI angewendet werden.	Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Genvoya wird nicht empfohlen. Wenn die Anwendung von Atorvastatin als unbedingt notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste mögliche Dosis Atorvastatin unter sorgfältiger Überwachung der Sicherheit angewendet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya und Pitavastatin ist besondere Vorsicht geboten.
Pravastatin Fluvastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen dieser HMG-CoA-Reduktasehemmer nehmen voraussichtlich vorübergehend zu, wenn sie gleichzeitig mit EVG und COBI angewendet werden.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn diese Wirkstoffe in Kombination mit Genvoya angewendet werden.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
Lovastatin Simvastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
PHOSPHODIESTERASE-5- (PDE-5-)HEMMER		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. PDE-5-Hemmer werden hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Sildenafil und Tadalafil führen, was wiederum mit PDE-5-Hemmern assoziierte Nebenwirkungen hervorrufen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist kontraindiziert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya und Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist besondere Vorsicht geboten, eventuell einschließlich einer Dosisreduktion. Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wird bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya empfohlen: eine Einzeldosis Sildenafil von nicht mehr als 25 mg in 48 Stunden, Vardenafil nicht mehr als 2,5 mg in 72 Stunden oder Tadalafil nicht mehr als 10 mg in 72 Stunden.
ANTIDEPRESSIVA		
Sertralin (50 mg Einzeldosis)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)/ FTC (200 mg einmal täglich)/ TAF (10 mg einmal täglich) ^d	EVG: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ TAF: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Die Sertralin-Konzentration wird durch gleichzeitige Anwendung von Genvoya nicht beeinflusst. Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ^a	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Genvoya
Trizyklische Antidepressiva (TCA) Trazodon Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Escitalopram	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen der Antidepressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Es wird empfohlen, die Dosis des Antidepressivums vorsichtig zu titrieren und die antidepressive Wirkung zu überwachen.
IMMUNSUPPRESSIVA		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya wird eine enge therapeutische Überwachung empfohlen.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Triazolam wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieses Arzneimittels führen, was wiederum möglicherweise mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert ist. Die Konzentrationen anderer Benzodiazepine, darunter Diazepam, können bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya erhöht sein. Da der Eliminationsweg von Lorazepam nicht CYP-vermittelt ist, sind bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya keine Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von Genvoya und Triazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Bei anderen Sedativa/Hypnotika kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die Überwachung der Wirkstoffkonzentration wird empfohlen.

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

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

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

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

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde,

benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

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

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

Tabelle 3-24: Übersicht der Sicherheitsbedenken

	Sicherheitsbedenken für Genvoya®	Jeweilige betroffene Bestandteile von Genvoya®
Wichtige identifizierte Risiken	Symptomatische akute Verschlimmerung der Lebererkrankung in der Nachbehandlung bei HIV/HBV-infizierten Patienten	FTC, TAF
Wichtige potentielle Risiken	Suizidgedanken/Selbstmordversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischen Krankheiten	EVG
	Nierentoxizität	TAF
	Ereignisse in Knochen aufgrund einer möglichen renalen proximalen Tubulopathie/Rückgang der Knochendichte	TAF
	Okulare Effekte (posteriore Uveitis)	TAF
	Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF kontraindiziert ist	EVG, COBI
	Überdosierung von TFV, die durch versehentliche gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF mit einem TDF-enthaltenden Arzneimittel auftritt	TAF
Fehlende Information	Langzeit-Information zur Sicherheit bei Erwachsenen und Kindern	Genvoya®
	Sicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit	EVG, COBI, FTC, TAF
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	COBI, FTC, TAF
	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT, Klasse C)	EVG, COBI, TAF
	Sicherheit bei Patienten mit Erkrankungen des Reizleitungssystems	COBI
	Sicherheit bei Patienten mit HCV-Koinfektion	TAF
	Entwicklung von Arzneimittelresistenzen bei Langzeitanwendung	Genvoya®
	Arzneimittelwechselwirkungen	COBI, TAF

COBI=Cobicistat, CPT=Child-Pugh-Turcotte, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HBV=Hepatitis-B-Virus, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, STR=Single-Tablet-Regime, TAF=Tenofoviralafenamid, TDF=Tenofovirdisoproxil, TFV=Tenofovir

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

Tabelle 3-25: Laufende und geplante Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan nach der Zulassung

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Interventionelle klinische Studien (Kategorie 3)				
Studie GS-US-292-0104 Randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 3 zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF versus EVG/COBI/FTC/TDF bei HIV-1 positiven, antiretroviralen behandlungsnaiven Erwachsenen	Zur Bewertung der Sicherheit von Genvoya [®] versus Stribild [®] bei HIV-1 infizierten, antiretroviral behandlungsnaiven Erwachsenen	<i>Wichtige potentielle Risiken:</i> Suizidgedanken/Selbstmordversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischen Krankheiten <i>Fehlende Informationen:</i> Informationen zur langfristigen Sicherheit Entwicklung von Arzneimittelresistenzen bei Langzeitanwendung	Begonnen	144-Wochen Bericht: Q3 2017
Studie GS-US-292-0111 Randomisierte, doppelblinde Studie der Phase 3 zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF versus EVG/COBI/FTC/TDF bei HIV-1 positiven, antiretroviralen behandlungsnaiven Erwachsenen	Zur Bewertung der Sicherheit von Genvoya [®] versus Stribild [®] bei HIV-1 infizierten, antiretroviral behandlungsnaiven Erwachsenen	<i>Wichtige potentielle Risiken:</i> Suizidgedanken/Selbstmordversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischen Krankheiten <i>Fehlende Informationen:</i> Informationen zur langfristigen Sicherheit Entwicklung von Arzneimittelresistenzen bei Langzeitanwendung	Begonnen	144-Wochen Bericht: Q3 2017

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Nicht-Interventionelle Studien (Kategorie 3)				
Antiretrovirales Schwangerschaftsregister	Zur Sammlung von Informationen zum Risiko von Geburtsfehlern bei Patienten, die antiretrovirale Arzneimitteln, einschließlich der Bestandteile von Genvoya [®] , während der Schwangerschaft ausgesetzt sind	<i>Fehlende Informationen:</i> Sicherheit in der Schwangerschaft	Begonnen	Zwischenberichte sind in PSUR von Genvoya [®] einzuschließen (DLP und Periodizität wie in der Liste der EU Referenzdaten und Häufigkeiten von PSUR Einreichungen beschrieben)
Nicht klinische Studien (Kategorie 3)				
In vitro Studien zum Potential von signifikanten Wirkungen auf die TFV-Plasmakonzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung von TAF und Xanthinoxidasehemmern	Um Informationen zum Potential von Arzneimittelwechselwirkungen zwischen TAF und Xanthinoxidasehemmern zu liefern	<i>Fehlende Informationen:</i> Arzneimittelwechselwirkungen	Geplant	Abschlussbericht: Q2 2017
DLP=Data-Lock Point, EU=Europäische Union, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, PSUR=Regelmäßiger aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht, TAF=Tenofovirafenamid, TFV=Tenofovir				

Zusammenfassung des Entwicklungsplans zur Wirksamkeit nach der Zulassung

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

Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

Tabelle 3-26: Übersichtstabelle der Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potentielle Risiken		
Suizidgedanken/ Selbstmordversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischen Krankheiten	Keine	Keine
Nierentoxizität	Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthält Angaben darüber, dass ein potentielles Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen Tenofovir-Spiegeln bei Einnahme von TAF nicht ausgeschlossen werden kann.	Keine
Ereignisse in Knochen aufgrund einer möglichen renalen proximalen Tubulopathie/ Rückgang der Knochendichte	Keine	Keine
Okulare Effekte (posteriore Uveitis)	Keine	Keine
Lipoatrophie	Keine	Keine
Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit Genvoya [®] kontraindiziert ist	Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation enthält Angaben zu Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF kontraindiziert ist. Die Gebrauchsinformation listet Arzneimittel, die niemals zusammen mit Genvoya [®] eingenommen werden sollten.	Keine
Überdosierung von TFV, die durch versehentliche gleichzeitige Anwendung von Genvoya [®] mit einem TDF-enthaltenden Arzneimittel auftritt	Abschnitt 4.4 (und 4.5) der Fachinformation warnt vor der gleichzeitigen Anwendung von Genvoya [®] zusammen mit Arzneimitteln, die TDF enthalten und zur Behandlung von HBV-Infektionen eingesetzt werden. Die Gebrauchsinformation schließt TDF in einer Liste von Arzneimittel ein, die zur Behandlung von Hepatitis-B-Infektionen verwendet werden und nicht zusammen mit Genvoya [®] eingenommen werden sollten.	Keine
Fehlende Informationen		
Langfristige Information zur Sicherheit bei Erwachsenen und Kindern	Keine	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Sicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit	<p>Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthält Angaben zur Schwangerschaft bei Menschen für den Bestandteil FTC und bei Tieren für alle Bestandteile von Genvoya® und weist darauf hin, dass Genvoya® während der Schwangerschaft nur angewendet werden sollte, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko für das ungeborene Kind rechtfertigt.</p> <p>Abschnitt 4.6 der Fachinformation gibt ebenfalls an, dass FTC in die Muttermilch übergeht, dass nicht bekannt ist ob EVG, COBI und TAF in die Muttermilch übergehen und informiert darüber, dass Genvoya® während der Stillzeit nicht angewendet werden sollte.</p>	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation gibt an, dass eine Therapie mit Genvoya® bei Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von <30 mL/min nicht eingeleitet werden sollte, da zur Anwendung von Genvoya® bei dieser Patientenpopulation keine Daten vorliegen und dass Genvoya® bei Patienten, bei denen die geschätzte Kreatinin-Clearance während der Behandlung unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden sollte. Und außerdem, dass keine Daten vorliegen, die Dosierungsempfehlungen bei Kindern unter 12 Jahren mit einer Nierenfunktionsstörung erlauben.</p>	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT, Klasse C)	<p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation gibt an, dass Genvoya® nicht empfohlen wird zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).</p> <p>Abschnitt 5.2 der Fachinformation gibt an, dass der Einfluss einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von EVG, COBI oder TAF bisher nicht untersucht wurde und dass die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von FTC begrenzt sein dürften.</p>	Keine
Sicherheit bei Patienten mit Erkrankungen des Reizleitungssystems	Keine	Keine
Sicherheit bei Patienten mit HCV-Koinfektion	<p>Abschnitt 4.4 der Fachinformation gibt an, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Genvoya® bei Patienten mit einer Koinfektion mit HIV-1 und HCV nicht erwiesen ist.</p>	Keine

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produktinformation (EPAR – Product Information) [1] und dem Risk-Management-Plan [2] entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Produktinformation Genvoya. Stand der Information: Dezember 2017.
- [2] Gilead Sciences International Limited. Genvoya. Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide Fixed-Dose Combination (E/C/F/TAF FDC). Risk Management Plan for the EU (Version 3.2). 2017.