

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

*Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid  
(Biktarvy<sup>®</sup>)*

Gilead Sciences GmbH

### **Modul 3A**

*Zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion.  
Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der  
Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI,  
FTC oder TFV nachgewiesen worden sein.*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	41
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	48
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	57
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	71
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	71
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	77
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	87
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	93
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	95
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	98
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	98
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	102
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	102
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	116
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	116
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	117
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	118
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	119
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	119

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression .....	16
Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993.....	17
Tabelle 3-3: Klinische und Labor-Kategorisierung der CDC-Klassifikation .....	17
Tabelle 3-4: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion .....	20
Tabelle 3-5: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie bei Erwachsenen <sup>2,3</sup> .....	25
Tabelle 3-6: Empfindlichkeit der Isolate (-fache Veränderung im Vergleich zu Wildtyp) .....	40
Tabelle 3-7: Prävalenz von HIV/AIDS in Deutschland .....	43
Tabelle 3-8: Inzidenz von HIV/AIDS in Deutschland .....	44
Tabelle 3-9: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten in Deutschland.....	45
Tabelle 3-10: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2014 bis 2022.....	48
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	49
Tabelle 3-12: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	53
Tabelle 3-13: Anzahl der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL zu Therapiebeginn.....	55
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	56
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	72
Tabelle 3-16: Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten –Auswahl verschiedener Behandlungsregime (nicht abschließende Auflistung) .....	74
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	75
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	77
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	83
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	88
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	90
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population /Patientengruppe insgesamt).....	91

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	93
Tabelle 3-24: Reduktion der Patientenpopulation durch Therapieabbrüche.....	97
Tabelle 3-25: Wechselwirkungen zwischen BIC/FTC/TAF bzw. seinen einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln.....	107
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung und zu zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	117

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion .....	15
Abbildung 2: Veränderung der mittleren effektiven Hemmkonzentration (EC <sub>50</sub> Fold-Change) .....	40

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
/co	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AGE <sub>h</sub> IV	Comorbidity and Aging with HIV
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ART	Antiretrovirale Therapie
ART-CC	Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration
ATV	Atazanavir
AUC	Area under the Curve
AZT (auch ZDV)	Zidovudin (auch: Azidothymidin)
BIC	Bictegravir
BID	Zweimal am Tag (Bis in Die)
BRCP	Breast Cancer Resistance Protein
C	Konzentration (Concentration)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
ClinSurv	Klinische Surveillance der HIV-Krankheit
CMV	Zytomegalie-Virus (Cytomegalovirus)
COBI	Cobicistat
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CYP (CYP3A)	Cytochrom P450 (Cytochrom P450 Isoenzym 3A)
DAA	Direkt wirkende antivirale Substanzen (Directly Acting Antiviral Agents)
D:A:D	Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs
DDD	Defined Daily Dose

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRV	Darunavir
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
DTG	Dolutegravir
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR (eGFR <sub>CG</sub> )	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) (eGFR nach Cockcroft-Gault [Kreatinin-Clearance])
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-Stage Renal Disease)
ETV	Etravirin
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gp	Glykoprotein
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High-Density Lipoprotein
HI-Virus/HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HOPS	HIV Outpatient Study
HPTN	HIV Prevention Trials Network
HR	Hazard Ratio
INI	Integrase-Inhibitor
KI	Konfidenzintervall
LAS	Lymphadenopathiesyndrom
LPV	Lopinavir
MATE	Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (Multidrug and Toxin Extrusion Protein)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
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
OCT	Organischer Kationentransporter (Organic Cation Transporter)
OHL	Orale Haarleukoplakie
PI	Protease-Inhibitor
QD	Einmal am Tag (Quaque Die)
RAL	Raltegravir
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SQV	Saquinavir
STR	Single-Tablet-Regime
T-20	Enfuvirtid
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TFV	Tenofovir
TPV	Tipranavir
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
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.*

Biktarvy<sup>®</sup> wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI), Emtricitabin (FTC) oder Tenofovir (TFV) nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1) [1].

Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis zu dem weiteren zu beachtenden Abschnitt 5.1 verzichtet.

Grundsätzlich unterscheidet man in der antiretroviralen Therapie zwei Patientenpopulationen:

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

Gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets gibt es für den Einsatz von Bictegravir (BIC)/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 zwei Teilpopulationen:

- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene
- Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene

BIC/FTC/TAF kann bis zu einer Kreatinin-Clearance (CrCl), respektive geschätzten glomerulären Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (eGFR<sub>CG</sub>) von  $\geq 30$  mL/min eingesetzt werden [1]; die Zulassung umfasst damit auch Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung [2].

#### **Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation**

Für BIC/FTC/TAF wird als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen folgende Wirkstoffkombination herangezogen:

- Dolutegravir (DTG) oder Rilpivirin (RPV) jeweils in Kombination mit FTC + Tenofoviridisoproxil (TDF) oder FTC + TAF oder Abacavir (ABC) + Lamivudin (3TC)

RPV kommt entsprechend der Zulassung nur für Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-Ribonukleinsäure (RNA)-Kopien/mL in Frage [3-5].

### **Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation**

Für die antiretroviral vorbehandelten Patienten wird als zVT folgende Wirkstoffkombination herangezogen:

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

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Im Beratungsverfahren gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 22. November 2017 (Beratungsanforderung 2017-B-201) wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die Wirkstoffkombination BIC/FTC/TAF (50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten) folgende zVT festgelegt [6]:

### **Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation**

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

- DTG oder RPV<sup>1</sup> jeweils in Kombination mit FTC + TDF oder FTC + TAF oder ABC + 3TC

### **Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation**

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

- 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.

---

<sup>1</sup> Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/mL [3-5].

Damit entsprechen die von Gilead in den zum Beratungsgespräch vorgelegten Unterlagen für die beiden Teilpopulationen vorgeschlagenen zVT den vom G-BA festgelegten zVT. Im Dossier wird somit der Festlegung des G-BA gefolgt.

*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 Erwachsenen mit HIV-1-Infektion, erfolgte anhand der jeweiligen Fachinformationen auf der Internetseite der „Roten Liste“ ([www.rote-liste.de](http://www.rote-liste.de)).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

- [1] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juni 2018.
- [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] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Rilpivirin). Stand der Information: August 2017.

- [4] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: April 2018.
- [5] Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember 2017.
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-201. Kombination Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen. 13. Dezember 2017.

## 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 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]. HIV-infizierte Jugendliche kann man grob in zwei Gruppen einteilen: entweder wurden sie vertikal infiziert und sind

entsprechend schon antiretroviral vorbehandelt oder sie haben sich erst vor kurzem als Teenager infiziert [4].

### 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).

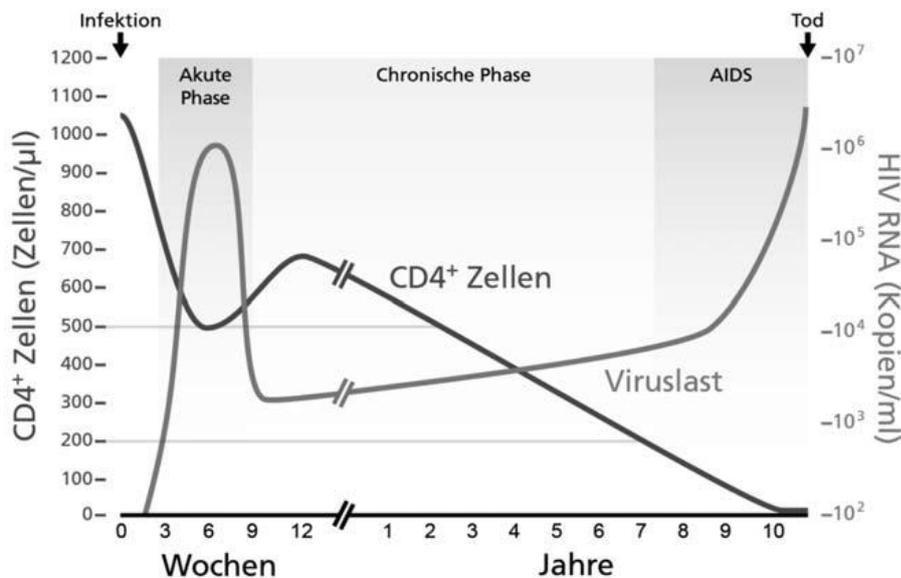


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion

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 Setpoint bestimmt dabei entscheidend die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression [5].

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 [6, 7]. 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 [8-10]. Die damit einhergehende permanente Hyperaktivierung des Immunsystems und die fortschreitende Verminderung der CD4-Zellen resultieren letztendlich in ersten klinischen Symptomen (siehe „Symptomatische Phase“) [7, 11, 12], 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 (bazilliäre Angiomatose). Des Weiteren entwickeln die Patienten mitunter subfebrile Temperaturen, eine chronische Diarrhoe oder periphere Neuropathien. Bei Frauen werden zudem Entzündungen des kleinen Beckens mit Tuben- oder Ovarialabszessen sowie zervikale Dysplasien beobachtet (Tabelle 3-3).

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

Sinkt die Zahl der CD4-Zellen unter den kritischen Schwellenwert von 200 Zellen/ $\mu$ L, liegt ein schwerer Immundefekt vor. Die Folge sind schwere, lebensbedrohliche opportunistische Infektionen und bösartige Tumore. Opportunistische Infektionen werden im Allgemeinen durch verschiedene weit verbreitete Erreger verursacht, die für immunkompetente Menschen im Normalfall keine Gefahr darstellen. Diese Erkrankungen werden als AIDS-definierende Ereignisse bezeichnet (Tabelle 3-3). Untherapiert führen sie, wie oben erwähnt, nach individuell unterschiedlich langer Zeit – oft innerhalb eines Jahres [13, 14] – 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 [15].

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

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

Quelle: [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"> <li>• Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion</li> <li>• Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)</li> </ul>	Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bazilläre Angiomatose</li> <li>• Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses</li> <li>• Herpes Zoster bei Befall</li> </ul>	AIDS-definierende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bakterielle Infektionen, mehrfach oder rezidivierend<sup>a</sup></li> <li>• Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen</li> <li>• Candidose, ösophageal</li> <li>• Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)</li> <li>• CMV-Retinitis (mit Visusverlust)</li> <li>• Enzephalopathie, HIV-bedingt</li> <li>• Herpes simplex-Infektionen:</li> </ul>

<b>Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation</b>		
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
	<p>mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathische thrombozytopenie Purpura</li> <li>• Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5°C oder eine &gt;1 Monat bestehende Diarrhoe</li> <li>• Listeriose</li> <li>• Orale Haarleukoplakie (OHL)</li> <li>• Oropharyngeale Candidose</li> <li>• Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (&gt;1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist</li> <li>• Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ</li> <li>• Periphere Neuropathie</li> </ul>	<p>chronische Ulzera (&gt;1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Isosporiasis, chronisch, intestinal, &gt;1 Monat bestehend</li> <li>• Kaposi-Sarkom</li> <li>• Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Kryptokokkose, extrapulmonal</li> <li>• Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, &gt;1 Monat bestehend</li> <li>• Lymphom, Burkitt</li> <li>• Lymphom, immunoblastisches</li> <li>• Lymphom, primär zerebral</li> <li>• Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Mycobacterium, andere oder nicht-identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Mycobacterium tuberculosis unabhängig von der Lokalisation, pulmonal<sup>b</sup>, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Pneumocystis jirovecii-Pneumonie</li> <li>• Pneumonien, rezidivierend</li> <li>• Progressive multifokale Leukenzephalopathie</li> <li>• Salmonellen-Septikämie, rezidivierend</li> <li>• Toxoplasmose, zerebral, &gt;1 Monat bestehend</li> <li>• Wasting-Syndrom aufgrund der HIV-Infektion</li> <li>• Zervixkarzinom, invasiv<sup>b</sup></li> </ul>

<b>Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation</b>		
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
<b>Laborkategorien der CDC-Klassifikation<sup>b</sup></b>		
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
Anzahl der Helferzellen/ $\mu$ L	Anzahl der Helferzellen/ $\mu$ L	Anzahl der Helferzellen/ $\mu$ L
$\geq 500$	200–499	$< 200$
Quelle: [2, 15] a: Bei Kindern $< 6$ Jahren b: Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter $\geq 6$ Jahren AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, CMV=Zytomegalie-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, LAS=Lymphadenopathiesyndrom, OHL=Orale Haarleukoplakie		

In der CDC-Klassifikation werden die Stadien der HIV-Infektion anhand der CD4-Zellzahlen für drei Altersgruppen getrennt betrachtet: Kinder  $< 1$  Jahr, Kinder im Alter von 1-5 Jahren und alle HIV-Infizierten  $\geq 6$  Jahren [15].

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

#### ***Epidemiologie***

HIV-Infektionen traten in Deutschland in den letzten Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auf [16]. 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) [16]. Die geschätzte Zahl der HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt (klinisches AIDS oder CD4-Zellzahl  $< 200$  Zellen/ $\mu$ L) im Jahr 2016 liegt zwischen 1.000 und 1.300 Patienten [17].

#### ***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 [18]. 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 [19]:

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: [19]  
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 [20]. Dieser Unterschied hängt allerdings von der CD4-Zellzahl ab: Bei  $\leq 50$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> ist die Viruslast bei Frauen höher und bei  $>350$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> niedriger als bei Männern [21-23]. Als Ursachen werden hormonelle Unterschiede (Progesteron führt über die gesteigerte Interferon-alpha Freisetzung zu einer stärkeren Immunaktivierung, die die HIV-1-Virusreplikation unterdrückt) [24] und Faktoren, die den CD4-Zellumsatz beeinflussen [21, 22], diskutiert. Obwohl die Viruslast bei Frauen niedriger ist als bei Männern, sind die Progressionsraten zu AIDS vergleichbar [23] und es zeigen sich keine Unterschiede bei dem virologischen Ansprechen auf eine antiretrovirale Therapie [4]. In einer 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 Epidemiologischen Bulletins des RKI wird die Größe der Population der Kinder seit 2014 nicht mehr separat berichtet. Dabei wurden über 95% der infizierten Kinder „vertikal“ vor, während oder nach ihrer Geburt durch die Mutter infiziert – dies sind in Deutschland seit 2014 konstant weniger als 10 Kinder pro Jahr [17, 31, 32]. 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 [33]. 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 [33, 34].

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 Resistenz-assoziiierter 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 [35]. 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 [34].

Hinsichtlich des Therapiebeginns wird 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 [4, 34, 36-41].

Die der Empfehlung zugrundeliegende Evidenz ist primär die START-Studie: In dieser Studie (n=4.685) wurde ein früher Therapiebeginn (CD4-Zellzahl >500 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>) mit einem verzögerten Therapiebeginn (CD4-Zellzahl >350 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>) verglichen; der primäre Endpunkt umfasste das Auftreten schwerer AIDS-definierender oder nicht-AIDS-assoziiierter Ereignisse oder Tod [42, 43]. Eine Interim-Analyse der vorliegenden Daten ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für den frühen Therapiebeginn (Risikoreduktion hinsichtlich des primären Endpunkts: 53% im Vergleich zum verzögerten Therapiebeginn, 42 vs. 96 Ereignisse [HR: 0,43; 95%-KI: 0,30; 0,62, p<0,001]); konsekutiv empfahl das DSMB (Data and Safety Monitoring Board) am 27. Mai 2015 allen Studienteilnehmern einen Therapiebeginn anzubieten [44]. Auch die in Afrika durchgeführte und in 2015 veröffentlichte TEMPRANO-Studie (n=2.056) zeigte ein geringeres Risiko für Tod oder schwere HIV-assoziierte Erkrankungen für den frühen Therapiebeginn [45].

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 [46] wurde gezeigt, dass eine frühe Therapie das Transmissionsrisiko senkt und die Morbidität der behandelten HIV-Infizierten reduziert; das Transmissionsrisiko für den HIV-negativen Partner sank um 96%, wenn der HIV-positive Partner früh (CD4-Zellzahl 350-550 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>) versus spät (CD4-Zellzahl <200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>) behandelt wurde.

Insbesondere auch vor dem Hintergrund des frühen Therapiebeginns bei lebenslanger Therapiedauer 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 – dies sowohl bei der Initiierung einer antiretroviralen Therapie als auch bei der Umstellung.

Eine Umstellung kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzproblemen, Schwangerschaft, Begleittherapien, Patientenwunsch oder potentiellen Interaktionen notwendig werden [34], oder sinnvoll im Sinne einer Therapieoptimierung, so zum Beispiel zur Leitlinien-empfohlenen präventiven Vermeidung von Langzeittoxizitäten sein [38]. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime sind virologische Versagen mittlerweile selten, die Hauptindikationen, respektive Gründe für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen und Adhärenzprobleme [47-49]. 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.

BIC/FTC/TAF wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein. Die Zulassung umfasst somit entsprechend ihres Behandlungsstatus die beiden Teilpopulationen der antiretroviral nicht-vorbehandelten und der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen. BIC/FTC/TAF kann gemäß Zulassung bis zu einer eGFR<sub>CG</sub> von  $\geq 30$  mL/min eingesetzt werden; diese umfasst damit auch Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Nierenfunktionsstörung [50].

Die Zielpopulation für BIC/FTC/TAF sind somit antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte HIV-infizierte Erwachsene mit eGFR<sub>CG</sub>  $\geq 30$  mL/min.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen,*

*sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Vorhandene Behandlungsmöglichkeiten in der antiretroviralen Therapie**

Durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (Kombination von drei Substanzen aus mindestens zwei Substanzklassen) im Jahr 1996 hat sich die HIV-Infektion von einer tödlichen in eine chronische, allerdings nicht heilbare Infektion gewandelt, die lebenslang behandelt werden muss [51]. 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 [13, 14, 52]. Mit einer antiretroviralen Therapie und damit Suppression des Virus kann nicht nur die Krankheitsprogression bis hin zu AIDS oder Tod verhindert, sondern heute eine fast normale Lebenserwartung erreicht werden [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 Resistenz-assoziierten 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 Resistenz-assoziierte 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 [53]:

1. Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase, indem sie anstelle physiologischer Nukleoside in die neu gebildete DNA-Kette eingebaut werden und als falsche Substrate zum Strangabbruch führen.
2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase nicht-kompetitiv, indem sie direkt an das Enzym binden. Durch die daraus resultierende Konformationsänderung wird die Funktionsfähigkeit der Reversen Transkriptase eingeschränkt.
3. Protease-Inhibitoren (PI) blockieren das HIV-eigene Enzym Protease, wodurch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen. Die aktuell eingesetzten PI sind in der Regel nur in Kombination mit einem pharmakokinetischen Verstärker zugelassen und werden entsprechend eingesetzt. Derzeit sind zwei Substanzen zur pharmakokinetischen Verstärkung verfügbar (Cobicistat [COBI], Ritonavir [RTV]).
4. INI blockieren das HIV-eigene Enzym Integrase und unterbinden so die Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom.

#### 5. Entry-Inhibitoren verhindern den Eintritt des Virus in die CD4-Zelle:

- CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5)-Antagonisten blockieren den CCR5-Korezeptor, der für den Eintritt des HI-Virus in die Zelle unabdingbar ist.
- Fusionsinhibitoren unterbinden die Fusion als letzten Schritt des Eintritts von HIV in die Zielzelle über die Blockade des viralen Transmembranproteins Glykoprotein (gp) 41.

Entsprechend der Deutsch-Österreichischen und europäischen Leitlinien besteht eine Initialtherapie empfehlungsgemäß aus der Kombination von zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI (NRTI-Backbone) mit einer dritten Substanz entweder aus der Substanzklasse der NNRTI oder der PI geboostert mit RTV (/r) oder COBI (/co) oder der INI (Kombinations- oder dritter Partner) [34, 38]. Klinisch deutlich bevorzugt eingesetzt werden in Deutschland dabei mittlerweile primär Substanzen aus der Klasse der INI. Die Wahl des Therapieregimes bei einer Umstellung ist hochindividualisiert und richtet sich empfehlungsgemäß nach Umstellungsindikation, respektive -grund und Vortherapie, allerdings wird eine Dreifach-Standardtherapie aus NRTI-Backbone und dritten Partner in der klinischen Praxis, sofern medizinisch möglich, in der Regel beibehalten.

Bei der Auswahl einer antiretroviralen Therapie muss grundsätzlich 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 [34, 54-56]. Daher sollte vor Therapiebeginn und bei virologischem Therapieversagen eine genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte, respektive ein Tropismustest erfolgen [34]. 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 [57-70], während es unter NNRTI primär zu Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen kommt [71-78]. Bei einer Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen sollte das neue Regime dahingehend zusammengestellt werden, diese Nebenwirkungen zu vermeiden oder wenigstens zu reduzieren.
3. Metabolisierung: Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung haben die Substanzklassen unterschiedliche Wechselwirkungsprofile – insbesondere bei komorbiden Patienten muss sich die Auswahl der Substanzklasse (und Substanz) auch an den potentiellen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten orientieren.

Zusammenfassend sind derzeit in Deutschland 35 Arzneimittel<sup>2,3</sup> (Einzelsubstanzen, Fixkombinationen oder Single-Tablet-Regime [STR]) aus fünf verschiedenen Substanzklassen für die Behandlung HIV-1-infizierter Patienten zugelassen (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie bei Erwachsenen<sup>2,3</sup>

<b>Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>	<b>Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b>	<b>Protease-Inhibitoren (PI)</b>	<b>Integrase-Inhibitor (INI)</b>	<b>Entry-Inhibitoren<sup>a</sup></b>
Abacavir (Ziagen <sup>®</sup> ) [79, 80]	Efavirenz (Sustiva <sup>®</sup> ) [74, 75]	Atazanavir (Reyataz <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [62]	Dolutegravir (Tivicay <sup>®</sup> ) [81]	Enfuvirtid (Fuzeon <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> [82]
Abacavir/Lamivudin (Kivexa <sup>®</sup> ) [83]	Etravirin (Intelence <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> [78]	Darunavir (Prezista <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [63-68]	Raltegravir (Isentress <sup>®</sup> ) [84, 85]	Maraviroc (Celsentri <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> [86]
Emtricitabin (Emtriva <sup>®</sup> ) [87, 88]	Nevirapin (Viramune <sup>®</sup> ) [71, 73]	Fosamprenavir (Telzir <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [70, 89]		
Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Descovy <sup>®</sup> ) [90]	Nevirapin (Viramune <sup>®</sup> Retard) [72]	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra <sup>®</sup> ) [57-59]		
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Truvada <sup>®</sup> ) [91]	Rilpivirin (Edurant <sup>®</sup> ) <sup>c,d</sup> [77]	Ritonavir (Norvir <sup>®</sup> ) <sup>c</sup> [92, 93]		
Lamivudin (Epivir <sup>®</sup> ) [94, 95]		Saquinavir (Invirase <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [69]		
Tenofoviridisoproxil (Viread <sup>®</sup> ) [96, 97]		Tipranavir (Aptivus <sup>®</sup> ) <sup>a,b</sup> [60]		
Zidovudin (Retrovir <sup>®</sup> ) [98-101]				
Zidovudin/Lamivudin (Combivir <sup>®</sup> ) [102]				
Zidovudin/Lamivudin/Abacavir (Trizivir <sup>®</sup> ) [103]				

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

<sup>3</sup> Generika werden in der Zählung nicht berücksichtigt, da diese die tatsächlichen therapeutischen Optionen naturgemäß nicht erweitern.

Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Inhibitor (INI)	Entry-Inhibitoren <sup>a</sup>
<b>Pharmakokinetische Booster</b>				
Cobicistat (Tybost <sup>®</sup> ) <sup>f</sup> [104]				
<b>Single-Tablet-Regime (STR): 2 NRTI + NNRTI</b>				
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Atripla <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> [105]				
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid (Odefsey <sup>®</sup> ) <sup>c</sup> [106]				
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (Eviplera <sup>®</sup> ) <sup>c</sup> [76]				
<b>STR: 2 NRTI + INI</b>				
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq <sup>®</sup> ) [107]				
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Genvoya <sup>®</sup> ) [108]				
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Stribild <sup>®</sup> ) [109]				
<b>STR: 2 NRTI + PI/co</b>				
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Symtuza <sup>®</sup> ) [110]				
<b>STR : NNRTI + INI</b>				
Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca <sup>®</sup> ) <sup>g</sup> [111]				
<p>a: Zugelassen nur bei antiretroviral vorbehandelten Patienten</p> <p>b: Zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir<sup>®</sup>) [92, 93]; Atazanavir und Darunavir 800 mg auch zugelassen in Kombination mit Cobicistat (Tybost<sup>®</sup>) [104, 110]</p> <p>c: Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/mL [77]</p> <p>d: Zugelassen nur bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten</p> <p>e: Einsatz ausschließlich als pharmakokinetischer Booster</p> <p>f: Keine antiretrovirale Eigenwirkung</p> <p>g: Zugelassen nur bei virologisch supprimierten Patienten (<math>&lt; 50</math> HIV-1-RNA-Kopien/mL) ohne virologisches Versagen in der Vorgeschichte, die <math>&gt; 6</math> Monate mit einem stabilen antiretroviralen Regime vorbehandelt sind</p> <p>/co=Geboostert mit Cobicistat, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, STR=Single-Tablet-Regime</p>				

Nicht nur die Substanzklassen, sondern auch die Substanzen innerhalb einer Klasse weisen insbesondere hinsichtlich ihrer Resistenz- und Nebenwirkungsprofile aber auch im Hinblick auf ihre Interaktionsprofile, 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 sind grundsätzlich folgende Faktoren zu beachten [4, 34]:

- Substanzklasse & Profil der individuellen Substanz (Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil, Resistenzbarriere<sup>4</sup>, potentielle Wechselwirkungen, pharmakokinetisches Profil, potentielle additive Toxizitäten, Begleitrisiken)
- Virus (virologischer und immunologischer Status, Resistenzen)
- Anamnese (Komorbiditäten, Koinfektionen, 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, Korezeptor-Tropismus, Nebenwirkungen, potentielle Interaktionen, Komorbiditäten), respektive Umstellungsgrund (Schwangerschaft, Adhärenzprobleme, 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 [112, 113], die wesentlichen Indikationen für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen [47-49]; ein Hauptgrund für eine Umstellung ist eine Therapieoptimierung im Sinne einer Therapievereinfachung oder zur präventiven Vermeidung von Langzeittoxizitäten. Aufgrund des hohen Individualisierungsgrades bei einer Umstellung enthalten evidenzbasierte Leitlinien keine substanzspezifischen, sondern vor allem generelle Umstellungshinweise, auf deren Basis das alternative Therapieregime individualisiert zusammengestellt werden sollte. Zusätzlich kommt bei Patienten mit stabiler Virussuppression ohne Therapieversagen oder Resistenzen insbesondere bei Nukleosidanaloga-Toxizität eine Umstellung auf duale Regime in Frage. Für die dualen Kombinationen Darunavir (DRV)/r + 3TC, Atazanavir (ATV)/r + 3TC, Lopinavir (LPV)/r + 3TC, DRV + Maraviroc (MVC), DTG + RPV liegen Daten aus adäquat gepowerten Umstellungsstudien vor; für die Kombination DTG + 3TC liegen bis anhin ausschließlich Daten aus Pilotstudien vor [34].

Neben der Wirksamkeit und (Langzeit-)Verträglichkeit der antiretroviralen Substanzen ist gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinien [34] „[...] die zuverlässige Einnahme der Medikamente 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

---

<sup>4</sup> Die Resistenz- oder genetische Barriere beschreibt die Anzahl von Mutationen, die notwendig ist, damit das Virus gegen eine bestimmte Substanz resistent wird.

Kombinationen mit fragilem Resistenzprofil und/oder kurzer Halbwertszeit, zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischen Versagen [114-117], Resistenzen [118-120] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [121] 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 [122]. 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 [4]. 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 [112, 123, 124].

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 [125-131]. Nebenwirkungen gehören mit einem Anteil von 19-25% nach wie vor zu den häufigsten Gründen für Therapieumstellungen und -abbrüche, aber auch für Nicht-Adhärenz [132]. Wichtig ist dabei vor allem auch die Arzt-seitige Information, Aufklärung und Unterstützung und die intensive Betreuung und Zusammenarbeit mit dem Patienten [122] (siehe dazu auch [4] und einen Bericht zur HIV-Resistenztestung des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ des G-BA [133]). 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 [4, 33, 34, 36, 38-41]. 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 [4, 33, 134]. Die Adhärenz wird dabei durch verschiedene Faktoren wie familiäres Umfeld, Drogen- oder Alkoholkonsum und psychische Gesundheit beeinflusst [33]. Zu den Hauptgründen für eine unzureichende Adhärenz zählen hier simples Vergessen, aber auch die bewusste Entscheidung gegen die Einnahme der Medikation [135].

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 [136, 137]. Wichtige Faktoren für eine gute Persistenz stellen vor allem das Nebenwirkungsprofil, hier insbesondere auch das Langzeitsicherheitsprofil, und eine dauerhaft hohe Wirksamkeit der Therapie dar; des Weiteren ist auch die Convenience hochrelevant. Hier zeigen sich teils

deutliche Unterschiede zwischen unterschiedlichen Regimen; wesentliche Treiber für die Persistenz scheinen primär das Nebenwirkungsprofil und die Formulierung als STR [49].

### **Therapeutischer Bedarf**

Wie beschrieben, sind derzeit in Deutschland 35 Arzneimittel aus fünf verschiedenen Substanzklassen zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen und verfügbar (Tabelle 3-5) – allerdings reduziert sich die vermeintliche Breite an verfügbaren Optionen in der klinischen Praxis deutlich. So werden eine ganze Reihe der grundsätzlich zugelassenen Substanzen heute aufgrund von unzureichender Wirksamkeit und/oder einem ungünstigen Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil nicht mehr oder nur in Einzelfällen eingesetzt und sind von daher als obsolet zu betrachten (Zidovudin [AZT], Fosamprenavir [FPV] und Saquinavir [SQV]). Einige weitere entsprechen nicht mehr dem aktuell anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis (Efavirenz [EFV], LPV/r, Nevirapin [NVP]) oder sind per se nur eingeschränkt einsetzbar: Etravirin (ETV) und MVC sind nur für vorbehandelte Patienten zugelassen; ETV muss mit einem geboosterten PI und weiteren Substanzen kombiniert werden, während MVC nur bei Patienten mit CCR5-tropen Viren eingesetzt werden darf. Tipranavir (TPV) ist nur bei mehrfach vorbehandelten HIV-Infizierten mit Viren, die gegen mehrere PI resistent sind, und nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten zugelassen, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt. Enfuvirtid (T-20) ist ausschließlich durch subkutane Injektion anzuwenden und wird in der klinischen Praxis entsprechend nur bei Patienten eingesetzt, die keine anderen Optionen mehr haben. Der PI RTV findet aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils ausschließlich in subtherapeutischen Dosierungen als pharmakokinetischer Booster Anwendung und die nicht antiviral wirksame Substanz COBI ist naturgemäß ebenfalls nur als Booster einsetzbar; die Zulassung der Einzelkombination ist beschränkt auf die Kombination mit DRV und ATV. 40% der zugelassenen Arzneimittel sind Fixkombinationen aus in der Regel ebenfalls verfügbaren Einzelsubstanzen.

Da die Substanzauswahl bereits bei 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 eine Reihe von hochwirksamen und sehr gut verträglichen antiretroviralen Optionen 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), der italienischen ICONA-Kohorte und der US-amerikanischen HOPS-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 [112]: Insgesamt 21.801 Patienten mit einem Follow-Up von 28 Monaten (Median; [Interquartilsabstand 14-45]; 55.941 Patientenjahre) wurden in die

Analyse eingeschlossen. Die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung lag bei insgesamt 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, dies vor allem bei Patienten unter PI-basierten Regimen (17%), und Patientenwunsch (14%). Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die 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 [113]. 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%). Eine US-amerikanische Arbeitsgruppe hat die Persistenz und den Therapieerfolg antiretroviraler Regime in der HOPS (HIV Outpatient Study)-Kohorte über die Zeit untersucht: Hier zeigte sich für den aktuellsten Zeitraum 2008-2011 für die Initialtherapie nach 12 Monaten eine Umstellungsrate von 25,4% [138].

Dabei sind nicht nur die eingesetzten Substanzen relevant, sondern auch die Formulierung: In der klinischen Praxis hochrelevant und mit weiterhin konstant zunehmender Bedeutung sind die STR – in Deutschland nimmt mittlerweile bereits etwa jeder zweite Patient ein STR ein (IMS PharmaScope). Die Bedeutung eines STR bestätigen auch entsprechende Untersuchungen: In einer Untersuchung über die Verschreibungspraxis im Hinblick auf die Gabe eines STR in fünf europäischen Ländern (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und Vereinigtes Königreich) waren vor allem die Vereinfachung der Therapie (64%), aber auch Verträglichkeit (19%) und Patientenwunsch (18%) die wesentlichen Gründe für die Umstellung auf ein STR [139]. Eine retrospektive Analyse in Australien ergab, dass bei Patienten, die von ihrem ursprüngliche Regime auf ein STR gewechselt hatten, als Grund für den Wechsel ebenfalls vorrangig der Wunsch nach Vereinfachung (57%) und die Reduzierung von Nebenwirkungen oder Toxizitäten (18%) vorlag. Dies spiegelt den nach wie vor hohen Bedarf an sowohl einfachen als auch verträglichen Regimen, bevorzugt in Form eines STR, deutlich wieder [140].

Zusammenfassend zeigt sich, dass trotz der heute verfügbaren hochwirksamen und sehr gut verträglichen antiretroviralen Therapien Umstellungen nach wie vor häufig notwendig sind. Um eine lebenslange patientenindividuelle Therapie sicherzustellen, bedarf es daher kontinuierlich weiterer Verbesserungen.

Im Folgenden wird der therapeutische Bedarf im Detail beschreiben:

### ***Wirksamkeit & Resistenzen***

Wie bereits beschrieben, kann nur die dauerhafte Suppression der Viruslast Resistenzenentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern. 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 die therapeutischen Optionen für diese nicht-vorbehandelten HIV-Infizierten bereits vor ihrer ersten Therapie eingeschränkt sind. Bei einer Umstellung aufgrund von virologischem Versagen sollte das neue Regime Leitlinien-gemäß mindestens zwei, besser jedoch drei aktive Substanzen enthalten. Allein diese Tatsachen zeigen deutlich sowohl den Bedarf an neuen Substanzen mit distinkten Resistenzprofilen als auch den Bedarf nach neuen Substanzklassen.

In der SWISS HIV Cohort Study [141] zeigte sich, dass der Anteil der Patienten mit Primärresistenzen durch übertragene resistente Viren im Untersuchungszeitraum von 1998 bis 2012 bei insgesamt ca. 10% liegt, wobei aber Übertragungsrate und Prävalenz der übertragenen Resistenzmutationen erheblich schwankte. Allgemein zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Übertragungsrate, der zwar jeweils nach Einführung einer neuen Substanzklasse für einen limitierten Zeitraum signifikant abnahm, dann jedoch wieder anstieg. Des Weiteren wird die Transmission resistenter Viren sowohl von Patienten mit virologischem Versagen als auch von 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 [142].

Die Therapiesequenzierung vorbehandelter Patienten mit virologischem Versagen erfordert naturgemäß neue Substanzen oder bei Kreuzresistenzen innerhalb einer Klasse sogar neue Substanzklassen zur Sicherstellung einer lebenslang virologisch wirksamen Therapie.

### ***Kurzzeit-Verträglichkeit***

Aufgrund der hohen Relevanz der Verträglichkeit – Nebenwirkungen stellen den Hauptgrund für einen Therapiewechsel dar – für die Lebensqualität und vor allem auch die Adhärenz ist ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil unabdingbar und es gilt, Nebenwirkungen unter der antiretroviralen Therapie zu vermeiden – dies insbesondere vor dem Hintergrund der lebenslangen Therapie. Auch wenn neue Behandlungsregime bereits eine sehr gute Wirksamkeit zeigen, besteht nach wie vor ein therapeutischer Bedarf hinsichtlich der Optimierung der Verträglichkeit, und zwar auch in der primär eingesetzten Klasse der INI: So wurden in klinischen Studien zu DTG vermehrt Nebenwirkungen beobachtet, die letztendlich teils zum Abbruch der Therapie führten. Dies waren primär zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, niedergeschlagener Gemütszustand, Angstzustände oder Suizid [143-148], auch Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag berichten bei Patienten unter DTG von zentralnervösen Nebenwirkungen und höheren Abbruchraten im Vergleich zu klinischen Studien [145, 149].

### ***Langzeit-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 [51, 150, 151]. 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 [152, 153]. Diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zur Nicht-Infizierten häufiger und treten tendenziell früher auf [154].

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 [152]. Nierenerkrankungen wie die chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD<sup>5</sup>) 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 [152] und erhöhen das Risiko einer Niereninsuffizienz um das 10-fache [155]. Hinzu kommt, dass die HIV-infizierte Population immer älter wird [156] 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 [157]. Grundsätzlich hat eine antiretrovirale Therapie durch die Suppression des Virus als schädigendem Agens einen positiven Effekt. Der schädigende Einfluss der HIV-Infektion auf die Nieren der Betroffenen zeigt sich ebenso wie der grundsätzlich nephroprotektive Effekt der antiretroviralen Therapie in einer Meta-Analyse von Islam et al.: HIV-Infizierte haben im Vergleich zu nicht HIV-infizierten Personen ein um den Faktor 3,87 erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung einer Nierenerkrankung. Demgegenüber ist das relative Risiko für die Entstehung einer Nierenerkrankung bei HIV-Infizierten unter

---

<sup>5</sup> CKD: Genereller Begriff für verschiedene Nierenerkrankungen mit abnormaler Nierenstruktur (Nierenschaden) und –funktion sowie unterschiedlicher klinischer Präsentation und Progression, die für >3 Monate vorliegen. Per definitionem muss die Nierenerkrankung Auswirkungen auf die Gesundheit und in den allermeisten Fällen auf die Nierenfunktion haben [50]. Die Nierenfunktion wird erfasst mittels der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), der klinische Marker für eine strukturelle Nierenschädigung ist die Proteinurie.

antiretroviraler Therapie gegenüber nicht behandelten HIV-Infizierten um 46% reduziert, was auf einen protektiven Effekt der antiretroviralen Therapie hinweist [150]. 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 [152, 158, 159] – dies insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass einerseits die Nierenfunktion mit dem Alter abnimmt und andererseits die HIV-infizierten Patienten immer älter werden. Allerdings bleibt das Risiko auch für antiretroviral therapierte HIV-Infizierte im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Trotz des grundsätzlich nephroprotektiven Effekts einer antiretroviralen Therapie sind einige Substanzen, darunter ATV/r, LPV/r und TDF, mit renalen Nebenwirkungen assoziiert: Die Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)-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 eGFR, bei Patienten mit normaler Nierenfunktion zu Baseline darstellt [160]. Die TDF-assoziierte Verschlechterung der Nierenfunktion wurde in vielen verschiedenen klinischen Studien und Kohorten-Daten bestätigt [161]. 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 in dieser Population 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 [157]. 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 [162]. Ein systematischer Review zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei HIV-Infizierten zeigte, dass das relative Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung bei nicht-behandelten HIV-infizierten Patienten um den Faktor 1,61 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 1.43; 1.81) höher war als bei nicht-HIV-Infizierten. Eine Querschnitts-Analyse der AGE<sub>h</sub>IV (Comorbidity and Aging with HIV) Kohorten-Studie zeigte eine signifikant erhöhte Prävalenz von Bluthochdruck (45,4% vs. 30,5%;  $p < 0,001$ ), Myokard-Infarkten (3,9% vs. 1,5%;  $p = 0,018$ ) und peripherer arterieller Erkrankung (2,6% vs. 0,6%;  $p = 0,008$ ) bei HIV-Infizierten im Verhältnis zu nach Alter gematchten nicht-HIV-Infizierten [163] – eine HIV-Infektion stellt einen unabhängigen Risikofaktor für altersassoziierte Komorbiditäten dar. Ähnliche Daten gibt es aus weiteren Beobachtungskohorten in Frankreich [164] und Deutschland [165]. Auch einige antiretrovirale Substanzen sind mit kardiovaskulären Nebenwirkungen assoziiert: So zeigten einige Beobachtungsstudien mit hauptsächlich vorbehandelten Patienten einen Zusammenhang zwischen Myokardinfarkten und der Einnahme von Abacavir (ABC). In der bereits beschriebenen D:A:D-Kohorte zeigte sich in einer weiteren 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) [166]. Ähnliche Ergebnisse zum kardiovaskulären Risiko von ABC zeigten sich in einer vorgestellten Analyse der NA-ACCORD (North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design)-Kohorten-Studie [167]. Des Weiteren zeigte sich in der D:A:D-Kohorte ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko für die PI DRV/r und LPV/r, sowie die (heute obsoleten) antiretroviralen Substanzen Didanosin und Indinavir [166, 168] – aber nicht für TFV [169]. 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 [161]. 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 [151, 170]. Mittlerweile zeigen mehrere Studien, dass das Frakturrisiko bei HIV-Infizierten erhöht zu sein scheint [170, 171]. 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 [151, 171]. Während jede antiretrovirale Initialtherapie zu einem Abfall der Knochendichte führt, scheint dieser unter TDF ausgeprägter zu sein als unter anderen NRTI [171]. Eine Analyse aus der großen EuroSIDA-Kohorte (prospektive Beobachtungskohorte in 35 europäischen Ländern sowie Israel und Argentinien; n>22.000 in 100 Zentren) [172] 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 [173]. Im Hinblick auf die lebenslange antiretrovirale Therapie besteht auch hier ein Bedarf an Substanzen, die den Knochenstoffwechsel nicht negativ beeinflussen und somit keine langfristigen Komplikationen zur Folge haben.

### **Adhärenz**

Des Weiteren sei an dieser Stelle auf die große Bedeutung der Adhärenz in der HIV-Therapie hingewiesen; wesentliche Einflussfaktoren auf die Adhärenz sind wie im Folgenden beschrieben Tablettenzahl und Dosisfrequenz – entsprechend werden zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz von vielen Leitlinien bevorzugt Fixkombinationen empfohlen.

Die Vorteile einer einmal am Tag (QD)- im Vergleich zu einer zweimal am Tag (BID)-Gabe wurden vielfach untersucht [129, 174, 175]; mittlerweile ist die Gabe einer einmal täglichen Therapie im Grunde Standard in der Behandlung der HIV-Infektion, was sich auch in den empfohlenen Regimen zur antiretroviralen Therapie widerspiegelt [4, 34, 38]. Neben der per se geringeren Adhärenz 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 ebenfalls vielfach untersucht: Eine Analyse klinischer Daten von 1.604 Patienten in der italienischen COMPACT-Studie zeigte aufgrund der beobachteten selektiven Nicht-Adhärenz eine teils deutlich niedrigere Adhärenz unter Mehrtablettenregimen, die mit dem virologischen Outcome korrelierte. So lag der Anteil der Patienten mit Viruslast <50 Kopien/mL bei Patienten mit STR bei 96% – im Vergleich dazu bei 78% unter PI/r-, 88% unter NNRTI- und 87% unter INI (Raltegravir [RAL])-basierten Regimen; immunologische Ansprechraten korrelierten analog [176]. 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, gab es erhebliche Unterschiede in der selektiven Nicht-Adhärenz: Zusammengefasst zeigten sich 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) [177].

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 [134]. 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 [178].

Insgesamt zeigen sich klare Vorteile von QD-Regimen und vor allem von STR im Vergleich zu QD- oder BID- Mehrtablettenregime hinsichtlich des Therapieerfolgs und möglicher klinischer Folgen. STR führen nicht nur zu einer Verbesserung der Adhärenz und Steigerung der Lebensqualität, sondern eliminieren auch das Risiko für selektive Nicht-Adhärenz und Verordnungsfehler. Des Weiteren ist auch die Patientenakzeptanz für ein STR höher – in Umfragen gaben Patienten an, dass sie sich kombinierte, leicht einzunehmende Regime wünschen – was die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Versagens und einer folgenden

Resistenzentwicklung weiter reduzieren kann. Eine verbesserte Adhärenz, höhere Lebensqualität und Patientenpräferenz sind Schlüsselfaktoren, die zu einer langdauernden Wirksamkeit und Dauerhaftigkeit der antiretroviralen Therapie beitragen können [179].

### **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 [114-117] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [121] zu vermeiden. Vor diesem Hintergrund bleibt die 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. Von besonderer Bedeutung ist hier vor allem auch die Lebensqualität des Patienten.

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. Damit 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. Neben den substanzspezifischen Eigenschaften spielt auch die Formulierung eine elementare Rolle: Hier sind einmal täglich einzunehmende Eintablettenregime mittlerweile fast obligatorisch.

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.

Ein besonderer Fokus im Hinblick auf den therapeutischen Bedarf liegt aufgrund des breiten klinischen Einsatzes dabei zum einen auf dem NRTI-Backbone und zum anderen auf der Substanzklasse der INI:

- Entsprechend der Leitlinien-Empfehlungen sollte jede Initialtherapie einen NRTI-Backbone enthalten, und auch bei vorbehandelten Patienten stellt die klassische Triple-Therapie aus NRTI-Backbone und drittem Partner, wenn medizinisch möglich, die Therapie der Wahl dar – nahezu 90% der in Deutschland verordneten Therapien sind Backbone-basiert. Bevorzugt empfohlen werden ausschließlich die NRTI-Backbones FTC/TAF und ABC/3TC, letzterer beschränkt auf HLA-B\*5701-negative Patienten und mit Vorsicht einzusetzen bei Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml oder hohem kardiovaskulärem Risiko; klinisch problematisch ist zudem die gastrointestinale Verträglichkeit von ABC. FTC/TDF wird aufgrund der „im Vergleich mit TAF/FTC höheren Toxizität“ nur mehr als Alternative empfohlen, TDF + 3TC stellt lediglich eine Alternative zu FTC/TDF dar [34].
- Die in allen Leitlinien ausnahmslos und breit empfohlenen INI sind die bei den dritten Partnern mittlerweile mit Abstand am häufigsten eingesetzte Substanzklasse [4, 34, 36-41, 180]. Der im Vergleich zu den ebenfalls initial bevorzugt empfohlenen Substanzklassen NNRTI oder PI deutlich bevorzugte Einsatz der INI ist dabei sowohl durch die nachweislich ausgezeichnete, dauerhafte Wirksamkeit und grundsätzlich sehr gute Verträglichkeit, als auch durch das günstige metabolische Profil bei gleichzeitig einfacher Einnahme begründet. Mit DTG, RAL und Elvitegravir (EVG) sind derzeit bereits drei verschiedene sehr gut wirksame und verträgliche INI verfügbar – dessen ungeachtet erfüllen diese entweder aufgrund substanzspezifischer Eigenschaften oder aufgrund der Formulierung/ Fixkombinationspartner nach wie vor noch nicht alle Anforderungen an eine optimale Substanz, respektive INI-basierte Therapie.
  - RAL weist eine relativ niedrige Resistenzbarriere auf, respektive sollte nach Auftreten einer ersten Schlüsselmutation (N155H, Q148K/R/H und seltener Y143R/C) abgesetzt werden [35, 181], desgleichen selektiert auch EVG für Resistenz-assoziierte Schlüsselmutationen, die bei Fortführung der Therapie kumulieren [182]. Hinzu kommt bei RAL und EVG, dass die beiden Substanzen überlappende Resistenzprofile aufweisen, so dass Viren mit den entsprechenden Resistenz-assoziierten Mutationen kreuzresistent sind [182, 183]. DTG weist zwar ein zu RAL und EVG unterschiedliches Resistenzprofil mit höherer Resistenzbarriere auf, allerdings muss bei Vorliegen (dokumentiert oder klinisch vermutet) einer INI-Resistenz die Dosierung von DTG auf eine BID-Einnahme verdoppelt werden.

- Während unter EVG aufgrund des koindizierten Boosters vermehrt gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten können [108], werden unter DTG häufig zentralnervöse Nebenwirkungen beobachtet – berichtet wurden Schlafstörungen, ein niedergeschlagener Gemütszustand, Angstzustände oder Suizid [143-148], entsprechend zeigen Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag höhere Abbruchraten unter DTG im Vergleich zu anderen INI [149]. Dies scheint in der klinischen Praxis vor allem in Kombination mit ABC gehäuft aufzutreten, was insofern eine Herausforderung darstellt, als dass DTG ausschließlich fixkombiniert mit ABC (und 3TC) zur Verfügung steht.
- RAL steht seit kurzem auch in Form einer einmal täglich einzunehmenden Formulierung zur Verfügung, dies jedoch nur in deutlich höherer Dosierung (1.200 mg bei QD-Gabe vs. 800 mg bei BID-Gabe) sowie nur als Einzelsubstanz und nicht in Form eines STR. DTG wiederum ist zwar fixkombiniert mit einem Backbone verfügbar, dies jedoch nur in Kombination mit ABC/3TC. Darüber hinaus steht DTG als STR in Kombination mit RPV zur Verfügung, dies zulassungsgemäß jedoch nur für virologisch supprimierte Patienten (HIV-1-RNA <50 Kopien/mL, für mindestens sechs Monate). Der INI EVG ist zwar in Kombination mit FTC/TAF und FTC/TDF als STR verfügbar, kann jedoch nicht unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen und muss vor allem geboostert werden, wodurch das Interaktionsprofil insbesondere hinsichtlich des Cytochrom-P450 (CYP) Isoenzym 3A-Systems ungünstig beeinflusst wird. Bei DTG wiederum ist eine Verdopplung der Dosis bei Kombination mit CYP3A und/oder Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1-Induktoren notwendig.

### Deckung des therapeutischen Bedarfs

Die neue Kombination BIC/FTC/TAF (Biktarvy<sup>®</sup>) besteht aus dem erstmals in 2016 zugelassenen NRTI-Backbone FTC/TAF<sup>6</sup> sowie dem neuen INI BIC.

TAF ist eine klinisch hochrelevante und wichtige Neuentwicklung auf Basis des früheren NRTI-Standards TDF mit einem speziell im Hinblick auf Niere und Knochen deutlich verbesserten Sicherheitsprofil. Sowohl TAF als auch TDF 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 auf. Vor Einführung von TAF wurde TDF in allen relevanten Leitlinien für die Initialtherapie bevorzugt empfohlen und insgesamt bei rund 70% aller antiretroviral behandelten Patienten eingesetzt (dies jeweils in Kombination mit dem Cytidin-Analogen FTC als NRTI-Backbone). Der im Grunde einzige wirklich klinisch relevante, weil

---

<sup>6</sup> Zugelassen als Descovy<sup>®</sup> (FTC/TAF), Genvoya<sup>®</sup> (EVG/COBI/FTC/TAF), Odefsey<sup>®</sup> (FTC/RPV/TAF) und Symtuza<sup>®</sup> (DRV/COBI/FTC/TAF).

therapielimitierende Nachteil der Kombination liegt im renalen und ossären Sicherheitsprofil von TDF: Nach Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird TDF in die CD4-Zielzellen aufgenommen und dann intrazellulär in die aktive Form (TFV-Diphosphat) umgewandelt, die als falscher Baustein in die virale DNA eingebaut wird und zu einem Kettenabbruch führt. Der deutlich größere Teil des im Plasma befindlichen TDF wird jedoch rasch zu freiem Tenofovir hydrolysiert und aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert; die resultierende Akkumulation von Tenofovir in den Tubuluszellen ist vermutlich der primäre ätiologische Faktor für einen tubulären Schaden und konsekutiv die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung. Im Gegensatz zu TDF hat TAF eine hohe Stabilität im Plasma 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. Anders als das freie Tenofovir wird TAF aus dem Plasma 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. 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. 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. TAF kann daher nicht nur zur Leitlinien-empfohlenen Prävention von renalen und ossären Langzeittoxizitäten 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. Den großen klinischen Fortschritt, den TAF insbesondere im Vergleich zu TDF darstellt, bestätigt nicht nur die EMA über die Einordnung als „new active substance“ („as it differs significantly in properties with regard to safety and efficacy from the previously authorised substance.“ [184]), sondern zeigen auch die im Dezember 2017 aktualisierten Deutsch-Österreichischen Leitlinien über die bevorzugte Empfehlung von FTC/TAF und die gleichzeitige Degradierung von FTC/TDF in die alternative Empfehlung („Wegen der im Vergleich mit TAF/FTC höheren Toxizität wird die Kombination von TDF und FTC als Alternative eingestuft.“) [34].

**BIC** ist ein neuer, hochwirksamer und gut verträglicher INI [185, 186], der sich aufgrund seiner besonderen molekularen Struktur und des daraus resultierenden Substanzprofils insbesondere durch die folgenden Eigenschaften auszeichnet und sich teils deutlich von den bereits verfügbaren INI differenziert:

- Virologische Potenz: Bereits in der für antiretrovirale Substanzen obligatorischen Monotherapie-Studie über 10 Tage zeichnet sich BIC durch eine sehr hohe virologische Wirksamkeit aus (Senkung der HIV-1-Viruslast um 2,08 Log-Stufen) [185], die sich in den klinischen Studien in Kombination mit FTC/TAF durchweg bestätigt hat (siehe Modul 4).

- Distinktes Resistenzprofil mit hoher Resistenzbarriere [187]: BIC zeichnet sich nicht nur durch sehr gute Wirksamkeit im HIV-1-Wildtyp aus, sondern ist in Isolaten mit INI-Virusmutanten nachweislich wirksamer als RAL, DTG und EVG, dies insbesondere auch in Isolaten mit den INI-assoziierten Resistenzkombinationen, die mit einer High-Level Resistenz gegen die verfügbaren Substanzen aus der Substanzklasse einhergehen.

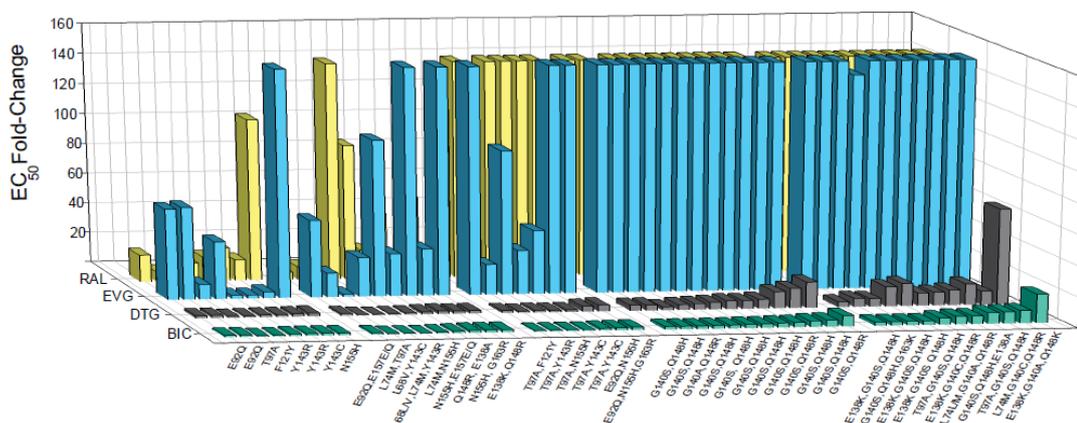


Abbildung 2: Veränderung der mittleren effektiven Hemmkonzentration (EC<sub>50</sub> Fold-Change)

Quelle: [187]

So wurde ein Panel von 47 Virus-Isolaten mit hochgradiger INI-Resistenz auf ihre Empfindlichkeit gegenüber BIC, DTG, EVG und RAL untersucht; die Isolate hatten eine mindestens 2,5-fach reduzierte Empfindlichkeit gegenüber DTG oder waren hinsichtlich der Resistenz repräsentativ für RAL und EVG. Im Ergebnis erwies sich BIC in vielen hochresistenten Isolaten wirksamer als RAL, EVG und DTG (siehe Abbildung 2 und Tabelle 3-6): Während BIC gegenüber 70% der Virus-Isolate empfindlich war, zeigte DTG bei nur mehr 49% der Isolate Empfindlichkeit und lediglich 6%, respektive 2% der Virus-Isolate waren noch empfindlich gegen EVG, respektive RAL.

Tabelle 3-6: Empfindlichkeit der Isolate (-fache Veränderung im Vergleich zu Wildtyp)

Substanz	Anteil der Isolate (%) (-fache Veränderung im Vergleich zu Wildtyp)			
	≤2,5	2,5 bis <5	5 bis <10	≥10
Bictegravir	70	15	13	2
Dolutegravir	49	17	17	17
Elvitegravir	6	2	0	92
Raltegravir	2	4	4	89

Quelle: Modifiziert nach [188]

Die Empfindlichkeit eines rekombinanten Virus mit der von BIC selektierten dualen Mutation M50I/R263K in der Integrase war im Vergleich zum Wildtyp nur um das 2,8-fache reduziert. Alle von BIC selektierten Resistenzmutationen weisen nur eine niedrige oder intermediäre Kreuzresistenz für RAL, DTG und EVG auf [188].

- Halbwertszeit: Die Halbwertszeit von BIC im Plasma liegt bei komfortablen und Einnahmefehler verzeihenden 17,3 Stunden [189]. Neben der Plasma-Halbwertszeit im Hinblick auf die virologische Wirksamkeit ebenfalls relevant ist die Dissoziationshalbwertszeit, d. h. die Bindungszeit der Substanz an das Zielenzym Integrase – so konnte bereits für DTG gezeigt werden, dass die Bindungszeit der Integrase an den HIV-1-Integrase-DNA-Komplex mit der antiretroviralen Wirksamkeit und der Höhe der Resistenzbarriere zu korrelieren scheint [190]. Aufgrund seiner speziellen molekularen Struktur bindet BIC deutlich länger an den HIV-1-Integrase-DNA-Komplex als die anderen INI – so liegt die Dissoziationshalbwertszeit von BIC bei 38 Stunden [191], während die Dissoziationshalbwertszeit von DTG, RAL und EVG lediglich 16 Stunden, respektive 5,2 Stunden und 1,5 Stunden beträgt.
- Günstiges Interaktionspotential: BIC wird gleichermaßen über CYP3A4 (Oxidation) und UGT1A1 (Glucuronidierung) metabolisiert; dabei ist BIC für beide Enzyme Substrat, nicht jedoch Induktor oder Inhibitor. Um die BIC-Spiegel klinisch relevant zu beeinflussen, müssen somit beide Enzyme gleichermaßen inhibiert, respektive induziert werden.
- Formulierung: BIC wurde in Kombination mit dem im Grunde ohne Caveats bevorzugt empfohlenen „State-of-the Art“-Backbone FTC/TAF als STR entwickelt und erfüllt somit auch im Hinblick auf die Formulierung den bestehenden Bedarf. Die Einnahme kann einfach unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Zusammenfassend stellt BIC/FTC/TAF eine relevante neue Therapieoption für HIV-infizierte Erwachsene dar, die im Hinblick auf Wirksamkeit, Resistenzprofil, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, geringem Interaktionspotential und nicht zuletzt auch Convenience alle wesentlichen Anforderungen an eine antiretrovirale Langzeittherapie vollumfänglich erfüllt und den bestehenden therapeutischen Bedarf deckt. Bestätigt wurde dies bereits durch die umgehende Aufnahme von BIC/FTC/TAF als empfohlenes Regime für die Initialtherapie in die US-amerikanische Leitlinie nach der Zulassung durch die FDA [192].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für*

*Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

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

### **Geschlechts und Altersverteilung**

Unter den mehr als 88.400 HIV-infizierten Patienten im Jahr 2016 waren rund 71.900 Männer (ca. 81%) und etwa 16.600 Frauen [17]. Der prozentuale Anteil der Männer an den Neuinfektionen in Deutschland war dabei mit 81% (2.500 von 3.100 HIV-Neuinfektionen) etwas geringer als im Vorjahr [17, 32]. 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 [16]. HIV-Infektionen traten 2016 in Deutschland, wie in den Jahren zuvor, vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auf [16]. Ende 2013 lebten ca. 200 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren in Deutschland mit der Diagnose HIV [30] und aufgrund der geringen Anzahl der Mutter-Kind-Transmissionen (21 Meldungen im Jahr 2016) [16], wird davon ausgegangen, dass der Anteil der Kinder unter 1% liegt. In den folgenden RKI-Berichten zur Epidemiologie von HIV wurden Kinder nicht mehr separat ausgewiesen.

### **Prävalenz**

Wenn auch auf insgesamt niedrigem Niveau, so nimmt die Zahl der Personen, die mit einer HIV-Infektion leben, seit Mitte der 90er-Jahre doch 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 [193], was sich auch in den aktuellen Zahlen des RKI zu Neuinfektionen einerseits und Todesfällen andererseits widerspiegelt [17].

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

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

	2011 [27]	2012 [28, 29]	2013 [30]	2014 [31]	2015 [32]	2016 [17]
Personen, die mit HIV/AIDS leben	~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)	>88.400 (81.500-94.700)
Männer mit HIV/AIDS	~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)	>71.900 (66.400-76.700)
Frauen mit HIV/AIDS	~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)	>16.600 (14.900-18.000)
Darunter Kinder (<15 Jahre)	~200	~200	~200	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet
Personen mit nicht-diagnostizierter HIV-Erkrankung	~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)	>12.700 (12.100-13.400)
Gesamtzahl HIV/AIDS-Fälle seit Beginn der Epidemie	~100.000 (91.000-110.000)	~94.000 (84.000-110.000)	94.847 [193]	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet
Patienten, die mit AIDS leben	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	15.750 [194]	15.984 [195]	16.214 [16]
Gesamtzahl AIDS-Fälle seit Beginn der Epidemie	nicht berichtet	nicht berichtet	~29.800 [193]	30.474 [194]	30.779 [195]	31.119 [16]
Todesfälle im jeweiligen Jahr	~500 (400-600)	~550 (530-580)	~550 (520-570)	480 (460-510)	460 (440-480)	460 (430-490)
Gesamtzahl Todesfälle seit Beginn der Epidemie	~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)	29.800 (28.300-31.400)

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus

Das RKI schätzt, dass mit Stand Ende 2016 in Deutschland mehr als 88.400 Menschen mit einer HIV-Infektion leben. Darunter waren rund 13.000 Menschen mit nicht diagnostizierter HIV-Infektion; dieser Anteil hat sich im Vergleich zu den Vorjahren nicht wesentlich verändert [17]. Die Zahl der Menschen, die mit AIDS leben, wurde für die Jahre 2011 bis 2013 nicht berichtet; für das Jahr 2016 ergibt sich nach den Angaben des RKI eine Zahl von 16.214 Menschen [16].

**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 [193]. 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 2016 auf etwa 3.100 geschätzt [17]. Die Gesamtzahl der HIV-Erstdiagnosen wurde für das Jahr 2014 mit 3.500 Fällen [195], für das Jahr 2015 mit 3.699 Fällen und für das Jahr 2016 mit 3.419 Fällen berichtet [16]. Für das RKI stellt diese Zahl für 2016 aktuell die untere Grenze der tatsächlichen Neudiagnosen dar [16]. Die Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose bei bereits fortgeschrittenem Immundefekt ist nach dem Abfall in 2012 wieder leicht gestiegen und wurde auf etwa 1.200 Fälle im Jahr 2015 [32] und 1.100 Fälle im Jahr 2016 geschätzt [17]. Die Anzahl der nicht-diagnostizierten HIV-Infizierten liegt seit dem ersten berichteten Jahr 2011 unverändert zwischen 12.000 und 15.000 Personen.

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

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

	2011 [27]	2012 [28, 29]	2013 [30]	2014 [31]	2015 [32]	2016 [17]
HIV-Neuinfektionen	~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)	3.100 (2.900–3.300)
Männer	~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)	2.500 (2.300–2.700)
Frauen	~400 (380-475)	~410 (360-500)	~460 (410-530)	460 (390-560)	500 (440-560)	570 (500–640)

	2011 [27]	2012 [28, 29]	2013 [30]	2014 [31]	2015 [32]	2016 [17]
HIV-Erstdiagnosen [194]	2.700	2.978	3.288	3.700 (3.600-3.900) [31]	3.900 (3.800-4.100) [32]	3.700 (3.500–3.900) [17]
Männer	2.269 (84,0%)	2.522 (84,7%)	2.694 (81,9%)	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet
Frauen	424 (15,7%)	454 (15,2%)	592 (18,0%)	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet
HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt <sup>a</sup>	~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)	1.100 (1.000–1.300)

a: klinisches AIDS oder <200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>  
AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CD4=Cluster of Differentiation 4, 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 2011 bis 2016 mit antiretroviraler Therapie behandelt wurden.

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

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Personen, die mit HIV/AIDS leben (umfasst diagnostizierte und nicht-diagnostizierte HIV-Infektionen)	~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) [32]	>88.400 (81.500-94.700) [17]
Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben	nicht berichtet	~64.000 <sup>a</sup>	~66.000 <sup>a</sup>	~70.100 (64.200-77.400) [31]	72.000 (67.000 – 77.900) [32]	75.700 (69.400–81.900) [17]
Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten	~52.000 [27]	~50.000 [28, 29]	~54.000 [30]	~57.600 (54.200-61.000) [31]	60.700 (56.800-64.500) [32]	64.900 (62.600–67.200) [17]
Anteil der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten an Personen, die mit HIV/AIDS leben	71,2%	64,1%	67,5%	69,1%	71,7%	73,4%

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
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%	85,7%
HIV-Infizierte, die auf eine antiretrovirale Therapie eingestellt werden	~5.200 <sup>b</sup>	~5.000 <sup>b</sup>	~5.000 <sup>b</sup>	~5.000 <sup>b</sup>	~5.200 <sup>b</sup>	~5.200 <sup>b</sup>

a: Die Anzahl der Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben, errechnet sich aus der Differenz derjenigen Personen, die mit HIV/AIDS leben und derer, die laut Schätzungen des Robert Koch-Instituts bisher nicht diagnostiziert wurden.

b: Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie [196].

AIDS=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 (Tabelle 3-9). Insgesamt wurden im Jahr 2016 etwa 64.900 Personen, die mit HIV/AIDS leben, antiretroviral behandelt [17]; bezogen auf die in Deutschland lebenden Personen mit einer diagnostizierten HIV-Infektion entspricht dies einem Anteil von ca. 85,7% und zeigt damit einen leichten Anstieg gegenüber den berichteten Vorjahren.

Ausgehend von 88.400 Personen, die im Jahr 2016 mit HIV/AIDS leben, verbleiben somit ca. 23.500 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 aktuell 10.500 Personen mit bekanntem HIV-Status, die derzeit nicht antiretroviral behandelt werden – die Anzahl diagnostizierter, un behandelter Patienten scheint damit zu sinken. Zusammenfassend sind also etwa 13.000 unbehandelte HIV-Infizierte noch nicht diagnostiziert und eine etwas geringere Anzahl HIV-Infizierter (ca. 10.500) ist zwar diagnostiziert, wird jedoch noch nicht antiretroviral behandelt.

### **Neueinstellungen**

Vor dem Hintergrund der Leitlinien-Empfehlungen mit Indikationsstellung für jeden HIV-Infizierten ist davon auszugehen, dass der größte Teil der derzeit ca. 10.500 diagnostizierten, jedoch nicht behandelten Personen über die Zeit nach und nach auf eine antiretrovirale Therapie eingestellt werden wird. Die Voraussetzung für den Beginn einer antiretroviralen Therapie ist dabei die gestellte HIV-Diagnose. Da die Zahl der nicht-diagnostizierten HIV-Infizierten seit 2011 unverändert zwischen 12.000 und 15.000 Personen liegt und es auch keinen Grund für die Annahme gibt, dass diese sich in Zukunft maßgeblich verändert (so beispielsweise eine Verstärkung Diagnose-fördernder Maßnahmen wie Test-Initiativen), bleiben die nicht-diagnostizierten HIV-Infizierten bei der Ermittlung der Patienten, die mit einer Therapie beginnen, unberücksichtigt. Im Jahr 2009 begannen nach Angaben des RKI

insgesamt rund 4.000 Patienten mit einer antiretroviralen Initialtherapie (aktuellere Daten des RKI zum Therapiebeginn liegen nicht vor) – dies entspricht knapp 10% aller behandelten HIV-Infizierten [196]. Basierend auf Verordnungszahlen (IMS PharmaScope) und darauf beruhenden eigenen Berechnungen zu Patientenzahlen und Therapiebeginn wird davon ausgegangen, dass im Jahr 2015 realistisch etwa 5.200 HIV-Infizierte mit einer antiretroviralen Therapie begonnen haben. Ungeachtet dessen besteht die theoretische Möglichkeit, dass alle der momentan ca. 10.500 HIV-Infizierten mit einer antiretroviralen Therapie beginnen, die im Folgenden für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zugrunde gelegt werden.

### ***Umstellungen der Therapie***

Die Umstellung einer antiretroviralen Therapie kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, Schwangerschaft, Begleittherapien, Patientenwunsch oder potentiellen Interaktionen notwendig sein. Virologisches Versagen ist aufgrund der hohen Wirksamkeit der vorhandenen Therapien nur noch selten ein Grund für eine Therapieumstellung [112, 113]. Hauptgründe sind mittlerweile Adhärenzprobleme und Nebenwirkungen [47-49].

Die Daten aus verschiedenen Kohorten zeigen relativ hohe Umstellungsraten in ähnlicher Größenordnung [112, 113, 138], so liegt die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung bei rund 25% bezogen auf ein Jahr. Ungeachtet der tatsächlichen Umstellungsrate kann die antiretrovirale Therapie theoretisch bei allen behandelten HIV-Patienten umgestellt werden; dies sind für das Jahr 2016 demnach 64.900 antiretroviral behandelte Patienten [17], die im Folgenden für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zugrunde gelegt werden.

*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 2014 bis 2022

Jahr	HIV-Neuinfektionen	Antiretrovirale Initialtherapie <sup>a</sup>	Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten
2014	~3.200 (3.000-3.400) [31]	~5.000	~57.600 [31]
2015	~3.200 (3.000-3.400) [32]	~5.200	~60.700 [32]
2016	~3.100 (2.900-3.300) [17]	~5.200	~64.900 [17]
2017	~3.100 (2.900-3.300)	~5.200	69.640 <sup>b</sup>
2018	~3.100 (2.900-3.300)	~5.200	74.380 <sup>b</sup>
2019	~3.100 (2.900-3.300)	~5.100	79.020 <sup>b</sup>
2020	~3.100 (2.900-3.300)	~5.100	83.660 <sup>b</sup>
2021	~3.100 (2.900-3.300)	~5.000	88.200 <sup>b</sup>
2022	~3.100 (2.900-3.300)	~5.000	92.740 <sup>b</sup>

a: Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie von ca. 10% aller mit einer antiretroviralen Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten [196].

b: Angenommene Todesfälle: 460 Patienten/Jahr [17]

AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus

Nach den Angaben des RKI wurden für die Jahre 2013 bis 2015 insgesamt ca. 3.200 beziehungsweise für das Jahr 2016 3.100 HIV-Neuinfektionen gemeldet [17, 30-32]. Der Schätzung des RKI zufolge leben außerdem im Jahr 2016 ca. 13.000 Personen in Deutschland, die mit HIV infiziert, aber noch nicht diagnostiziert sind [17]. 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 3.100 Neuinfektionen ( $\pm 200$ ) jährlich liegen wird, respektive maximal leicht zunimmt.

Unter der Annahme, dass sich die Neuinfektionen und -diagnosen nicht in einem nennenswerten Umfang verändern, und ausgehend von den Zahlen des RKI für 2016 sowie einer kontinuierlich steigenden Zahl der Neueinstellungen basierend auf der Indikationsstellung für jeden HIV-Infizierten [34], ist insgesamt in den nächsten Jahren eine sowohl absolut als auch relativ steigende Anzahl von antiretroviral therapierten HIV/AIDS-Patienten zu erwarten, dies vorausgesetzt, dass sich auch die Zahl der Todesfälle in den nächsten Jahren nicht nennenswert ändert, wovon jedoch ausgegangen wird.

### 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](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) <sup>a</sup>	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) <sup>a</sup>
Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Nicht-vorbehandelte Patienten: 12.740	Nicht-vorbehandelte Patienten: 11.148
	Vorbehandelte Patienten: 63.517	Vorbehandelte Patienten: 55.577
	<b>Gesamtpopulation:</b> 76.257	<b>Gesamtpopulation:</b> 66.725
a: Diese Angabe berücksichtigt [197-200]: – Nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA) – Vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung		

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

Basierend auf den vergangenen Jahren kann für das Jahr 2016 realistischerweise von etwa 5.000-5.500 HIV-Infizierten ausgegangen werden, die eine Therapie beginnen. Da jedoch theoretisch alle der momentan ca. 10.500 diagnostizierten, jedoch nicht behandelten Personen mit einer antiretroviralen Therapie beginnen könnten, wird diese Zahl für die Bestimmung der Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation (Tabelle 3-12) übernommen. Bei den antiretroviral vorbehandelten HIV-Patienten geht die

Prognose basierend auf Kohorten- und RKI-Daten von rund 15.000 Patienten aus, die die Therapie wechseln und damit ein Abbild der tatsächlichen Versorgungsrealität darstellen. Da theoretisch jedoch alle antiretroviral vorbehandelten Patienten ihre Therapie wechseln können, wird für Jahr 2018 davon ausgegangen, dass alle im Jahr 2017 behandelten HIV-Patienten (69.640) ihre Therapie wechseln.

Vor Behandlungsbeginn und bei einem Therapiewechsel aufgrund von virologischem Versagen sollte ein genotypischer Resistenztest erfolgen, um die adäquate Berücksichtigung von Resistenzen und damit die virologische Wirksamkeit der gewählten Therapie sicherzustellen [34]. Entsprechend sollte eine Therapie mit BIC/FTC/TAF nur bei Erwachsenen begonnen werden, bei denen bei dem HI-Virus weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein dürfen. Aufgrund von Resistenzen gegen einen der antiretroviralen Wirkstoffe ist somit die Therapie mit BIC/FTC/TAF für einige Patienten nicht geeignet.

## **Resistenzen**

### ***Nicht-vorbehandelte Patienten***

In Deutschland sind bei rund 10-12% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten [34, 54-56].

#### *Primärresistenzen gegen INI*

Primärresistenzen gegen die Klasse der INI sind bisher sehr selten und nicht quantitativ beschrieben, entsprechend ist gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinien eine primäre Testung auf eine Resistenz im Integrase-Gen nicht erforderlich [34].

#### *Primärresistenzen gegen NRTI*

Die RESINA-Studie aus Nordrhein-Westfalen zeigte HI-Viren mit Resistenz-assoziierten Mutationen gegen NRTI bei 5,8% der untersuchten Patienten [55]; zum gleichen Ergebnis kam eine Untersuchung der Deutschen HIV-1 Serokonverter-Kohorte mit einer Rate von 6% [56]. 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 TFV 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 BIC/FTC/TAF nicht angezeigt.

### ***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 Resistenz-assoziierten Mutationen herangezogen.

### *Erworbene Resistenzen gegen INI*

In den in Modul 4 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Phase-III-Studien zu BIC/FTC/TAF kam es zu keiner Resistenzentwicklung gegen BIC und es wird entsprechend von 0% der Patienten ausgegangen, die eine erworbene Resistenz gegenüber BIC aufweisen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass BIC bei einer gewissen Anzahl von Patienten, die eine Resistenz gegenüber einem anderen INI aufweisen, aufgrund von Kreuzresistenz nicht angewendet werden kann. Zur Ermittlung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten mit erworbenen Resistenzen gegen die Klasse der INI liegen Daten zu RAL, DTG und EVG vor: Nach den Angaben in der STARTMRK-Studie lag die Rate an Resistenzmutationen gegenüber RAL bei ca. 1,4% der Patienten [201]. EVG ist in Deutschland ausschließlich fixkombiniert mit FTC, COBI und TDF (EVG/COBI/FTC/TDF, Stribild®), resp. TAF (EVG/COBI/FTC/TAF, Genvoya®) erhältlich. Für Daten zu Resistenzen gegenüber EVG werden entsprechend die Zulassungsstudien zu EVG/COBI/FTC/TAF und EVG/COBI/FTC/TDF herangezogen und es wird von einer Resistenzrate von 0,9% der Patienten ausgegangen, die ein Resistenz gegenüber EVG aufweisen [108, 109]. Gemäß der Fachinformation zu DTG kam es in den Studien bei ca. 2,6% der Patienten zu einer Resistenzentwicklung [81]. Insgesamt ist somit bei 4,9% der Patienten, die 2018 voraussichtlich die Therapie wechseln können, eine Therapie aufgrund von erworbenen Resistenzen gegen die Klasse der INI nicht angezeigt.

### *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 [202]) 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) [203]. 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) [204]. 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% [205].

Die allgemein abnehmende Prävalenz bei den Resistenzen wird auch durch eine Analyse der Swiss HIV Cohort Study (SHCS) anhand der Daten von 11.084 antiretroviral vorbehandelten Patienten aus dem Zeitraum von 1999 bis 2013 bestätigt [206]. Diese Analyse zeigt, dass das Auftreten von Resistenzen bei vorbehandelten Patienten in den letzten Jahren aufgrund der

Verfügbarkeit von neuen hoch wirksamen Therapieoptionen und engmaschiger Therapiekontrolle prinzipiell gestoppt wurde und entsprechend als ein Relikt der Zeit vor der Verfügbarkeit der Kombinationstherapien betrachtet wird. Von den 3.444 Patienten (31,1%), die nach 2006 eine Initialtherapie erhielten, stand für fast alle Patienten (97,6%) ein hochwirksames Regime als Initialtherapie zur Verfügung und die Patienten waren auch gesünder (im Hinblick auf AIDS-definierende Erkrankungen und CD4-Zellzahl) im Vergleich zu den Patienten in der Initialtherapie die Jahre zuvor. Die Resistenzrate unter diesen Patienten, von denen vor Therapiebeginn ein Resistenztest zur Verfügung stand (2.092 Patienten), wurde mit 1,6% ermittelt.

Unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Informationen zu den Prävalenzraten und der Entwicklung bei der Entstehung von Resistenzen bei antiretroviral vorbehandelten Patienten in den letzten Jahren, werden die aktuellen Angaben stärker gewichtet und es wird von folgenden geschätzten Prävalenzen für das Jahr 2018 ausgegangen: 3,46% für die M184V (FTC) und 0,2% für die K65R (TDF). Bezogen auf die Patienten, die 2018 voraussichtlich die Therapie wechseln können, dürften entsprechend 3,66% der Patienten nicht mit BIC/FTC/TAF behandelt werden. Zwar ist auf Basis der sequentiellen Selektion von Resistenzen davon auszugehen, dass zumindest ein Großteil der Patienten mit einer K65R auch eine M184V aufweisen, allerdings lässt sich diese Zahl nicht quantifizieren und so wird – auch in Anbetracht der sehr niedrigen Rate an K65R – von verschiedenen Populationen und damit der Summe aus beiden Resistenzraten ausgegangen.

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 wurden die Daten der D:A:D-Kohorte, einer prospektiven Kohorten-Kollaboration von >49.000 HIV-Infizierten aus elf Kohorten in Europa, Australien und den Vereinigten Staaten herangezogen. Laut dieser Studie bei 35.192 analysierten HIV-positiven Personen liegt die  $eGFR$  ( $eGFR_{CG}$ , standardisiert mit der Körperoberfläche) zu Baseline bei 135 Patienten unter 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,4%) [207]. Eingeschlossen wurden sowohl antiretroviral nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte HIV-Infizierte; es wird davon ausgegangen, dass die Verteilung der  $eGFR$  zu Baseline in beiden Gruppen gleich ist. Holman et al. kamen bei der Auswertungen der Daten der niederländischen ATHENA-Kohorte mit zwei unterschiedlichen Untersuchungsmethoden bei insgesamt 10.840 Patienten auf 45 beziehungsweise 50 Patienten mit einer  $eGFR_{CG}$  unter 30 mL/min (0,42-0,46%) [208]. Insgesamt wird zur Berechnung der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten in der Zielpopulation von einem prozentualen Anteil von 0,45% ausgegangen, die eine  $eGFR_{CG}$  unter 30 mL/min aufweisen und somit nicht für eine Therapie mit BIC/FTC/TAF in Frage kommen.

Berücksichtigt man entsprechend der Dossier-Vorgabe, dass eine Therapie mit BIC/FTC/TAF grundsätzlich bei allen nicht-vorbehandelten Patienten, respektive HIV-Infizierten zur Anwendung kommen könnte und des Weiteren alle Patienten auf BIC/FTC/TAF umgestellt werden könnten, ergeben sich die in Tabelle 3-12 dargestellten theoretischen Patientenzahlen in der Zielpopulation. Aufgrund der Tatsache, dass sich die Anzahl der nicht diagnostizierten HIV-infizierten Personen seit 2011 nicht verändert hat und die Diagnose die Grundvoraussetzung für den Therapiebeginn darstellt, sind bei den nicht-vorbehandelten Patienten explizit nur die bereits diagnostizierten Patienten und nicht die nicht-diagnostizierten Patienten einzuschließen – dies entspricht auch dem Verfahren des G-BA in den bisherigen Verfahren zu antiretroviralen Produkten.

Legt man 71.405.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2016 (Stand Januar 2018) gesetzlich krankenversichert waren [209], und eine Bevölkerungszahl von 81.800.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2017 zugrunde [210], 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

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen <sup>a</sup>	13.600 <sup>b</sup>
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln <sup>a</sup>	69.640
Gesamt	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und bei denen bei dem HI-Virus weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein dürfen. (Primärresistenzen gegen NRTI: 5,9%; INI: 0%)	12.798
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und bei denen bei dem HI-Virus weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein dürfen. (Resistenzen gegen NRTI: 3,66%; gegen INI: 4,9%)	63.804
Gesamt 76.602	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen, bei denen bei dem HI-Virus weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein dürfen und die eine eGFR <sub>CG</sub> >30 mL/min haben. (Anteil der Patienten mit einer eGFR <sub>CG</sub> unter 30 mL/min: 0,45%)	12.740
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln, bei denen bei dem HI-Virus weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein dürfen und die eine eGFR <sub>CG</sub> >30 mL/min haben. (Anteil der Patienten mit einer eGFR <sub>CG</sub> unter 30 mL/min: 0,45%)	63.517
Gesamt 76.257	

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>	
Anzahl der GKV-Patienten (87,5%), die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen, bei denen bei dem HI-Virus weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein dürfen und die eine $eGFR_{CG} > 30$ mL/min haben.	11.148
Anzahl der GKV-Patienten (87,5%), die die Therapie wechseln bei denen bei dem HI-Virus weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein dürfen und die eine $eGFR_{CG} > 30$ mL/min haben.	55.577
Gesamt 66.725	
a: Annahmen für das Jahr 2018 b: Summe aus den geschätzten 3.100 Patienten, die 2017 eine HIV-Neuinfektion haben und dem Pool der 10.500 diagnostizierten, aber noch nicht behandelten Patienten $eGFR_{CG}$ =Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance); FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, TFV=Tenofovir	

Zu beachten ist, dass BIC/FTC/TAF für die gesamte Zielpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten GKV-Patienten entsprechend der Herleitung in Tabelle 3-12 in Frage kommt. Dahingegen weist RPV als eine der vom G-BA vergebenen zVT eine eingeschränkte Zulassung hinsichtlich der Ausgangsviruslast auf: RPV ist nur für Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/mL zugelassen [76, 77, 106]. Demnach muss der Anteil der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten bestimmt werden, der für eine Behandlung mit RPV in Frage kommt, um die Berechnung der Jahrestherapiekosten der zVT in Abschnitt 3.3.5 korrekt durchzuführen:

#### ***Anteil der Patienten mit Viruslast $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL***

Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/mL müssen bei der Neueinstellung auf eine antiretrovirale Therapie gesondert betrachtet werden, da RPV-haltige Regime nur für diese Patienten in Frage kommen [76, 77, 106]. Da die internationalen sowie europäischen Leitlinien den direkten Therapiebeginn bei allen HIV-Infizierten empfehlen, wird in den betreffenden Ländern von einer ähnlichen Therapielandschaft im Hinblick auf die Ausgangsviruslast zu Therapiebeginn ausgegangen [34, 38]. Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten, die initial eine Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/mL aufweisen, kann somit nicht nur auf aktuelle relevante Daten aus Deutschland, sondern vor allem auch aus dem europäischen Versorgungskontext zurückgegriffen werden (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Anzahl der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/mL zu Therapiebeginn

Datenquelle	Patientenzahl mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/mL (%)	Datenbasis/Population
Hoffmann et al. 2015 [211]	240 (70,18%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapienaive HIV-infizierte Patienten (<math>\geq 18</math> Jahre) in universitären als auch ambulanten Schwerpunktpraxen in ganz Deutschland (n=342)</li> <li>• Untersuchungszeitraum: 2014 bis 2015</li> </ul>
Hägglom et al. 2017 [212]	1.790 (69,30%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapienaive HIV-infizierte erwachsene Patienten aller HIV-Kliniken in Schweden (n=2.583)</li> <li>• Untersuchungszeitraum: 2009 bis 2014</li> </ul>
Lewis et al. 2017 [49]	1.145 (61,10%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapienaive HIV-infizierte erwachsene Patienten in acht Zentren in Großbritannien (n=1.874)</li> <li>• Untersuchungszeitraum: 2012 bis 2015</li> </ul>
The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration 2017 [213]	8.899 (63,96%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapienaive HIV-infizierte Patienten (<math>\geq 16</math> Jahre) europäischer und nord-amerikanischer Kohorten (n=13.914)</li> <li>• Untersuchungszeitraum: 2008 bis 2010</li> </ul>
O'Connor et al. 2017 [214]	8.448 (58,32%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapienaive HIV-infizierte Patienten (<math>\geq 16</math> Jahre) in 21 Zentren des Vereinigten Königreichs (n=14.486)</li> <li>• Untersuchungszeitraum: 1998 bis 2013</li> </ul>
HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RNA=Ribonukleinsäure		

In der Gesamtbetrachtung wird auf Basis der unterschiedlichen Kohortengrößen von einem gewichteten Anteil von 61,82% der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten ausgegangen, die ein RPV-basiertes Regime erhalten können. Diese Populationsgröße wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der entsprechenden zVT in Abschnitt 3.3.5 verwendet.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV <sup>a</sup>
Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Antiretroviral nicht-vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion, bei denen bei dem HI-Virus weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein dürfen	Gering	11.148
<p>a: Diese Angabe berücksichtigt [197-200]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA)</li> </ul> <p>FTC=Emtricitabin, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, TFV=Tenofovir</p>			

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

Für die Zielpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten in Tabelle 3-14 wurden auf Basis der Angaben des RKI die Patienten ermittelt, bei denen bei dem HI-Virus weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein dürfe, die eine geschätzte  $eGFR_{CG} >30$  mL/min haben und die gesetzlich versichert sind.

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

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

### **Krankheitsbild, therapeutischer Bedarf**

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien [4, 34, 36-41, 180] und ausgewählter Sekundärliteratur [215] und den dort zitierten Quellen entnommen. Weitere Literatur entstammt der internen Datenbank von Gilead Sciences GmbH.

### **Epidemiologie**

Die Daten zur Epidemiologie von HIV/AIDS in Deutschland basieren im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI zur Epidemiologie der HIV-Infektion in Deutschland und zur ClinSurv-Kohorte. Die Angaben zu den eGFR-Werten (Angaben zur eGFR<sub>CG</sub>) stammen aus einer Präsentation zur D:A:D-Studie (eGFR<sub>CG</sub> standardisiert mit der Körperoberfläche) [207] und einer zur ATHENA Kohorte [208]. Die Daten zur Resistenz wurden der RESINA-Studie [55], der Serokonverter-Studie [56] sowie weiteren Veröffentlichungen [202-205] 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] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. March 2018.

- [5] 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.
- [6] Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*. 1989 Mar 16;338(6212):251-3.
- [7] Pantaleo G, Fauci AS. Tracking HIV during disease progression. *Current opinion in immunology*. 1994 Aug;6(4):600-4.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Lawn SD. AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. *J Infect*. 2004 Jan;48(1):1-12.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 39. 28. September 2017.
- [17] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 47. 23. November 2017.
- [18] Hoffmann C. 6.4.1. Ziele einer Dauertherapie. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. *HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag*; 2016.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.

- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Haberl A. 19. HIV und Frauen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 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] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 14. November 2016.
- [33] 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.
- [34] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 7 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 29. November 2017.
- [35] Wolf E, Braun P. 8. Resistenzen und Tropismus. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 9.0 2017.
- [39] HIV AIDS Italian Expert Panel. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017.
- [40] 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. 2018.
- [41] 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 2018). 2018.
- [42] Babiker AG, Emery S, Fatkenheuer G, Gordin FM, Grund B, Lundgren JD, et al. Considerations in the rationale, design and methods of the Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) study. *Clinical trials.* 2013;10(1 Suppl):S5-S36.

- [43] Insight Start Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *The New England journal of medicine*. 2015 Aug 27;373(9):795-807.
- [44] National Institutes of Health. Starting antiretroviral treatment early improves outcomes for HIV-infected individuals. NIH-funded trial results likely will impact global treatment guidelines. May. 2015. URL: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/starting-antiretroviral-treatment-early-improves-outcomes-hiv-infected-individuals> (aufgerufen am: 23.05.2018).
- [45] Temprano Anrs Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *The New England journal of medicine*. 2015 Aug 27;373(9):808-22.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] Lewis JM, Smith C, Torkington A, Davies C, Ahmad S, Tomkins A, et al. Real-world persistence with antiretroviral therapy for HIV in the United Kingdom: A multicentre retrospective cohort study. *J Infect*. 2017 Apr;74(4):401-7.
- [50] 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.
- [51] Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet*. 2010 Jul 3;376(9734):49-62.
- [52] 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.
- [53] Hoffmann C. 6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. *HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag*; 2016.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: August 2017.

- [58] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 100 mg/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [59] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [60] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [61] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Tipranavir). Stand der Information: Februar 2016.
- [62] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 100 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Dezember 2017.
- [63] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [64] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [65] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [66] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 150 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [67] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [68] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 75 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [69] Roche Registration Limited. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: März 2018.
- [70] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: Januar 2018.
- [71] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [72] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [73] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: Januar 2016.
- [74] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Dezember 2017.
- [75] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: Dezember 2017.
- [76] Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember 2017.
- [77] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Rilpivirin). Stand der Information: August 2017.
- [78] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: Juli 2017.
- [79] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.
- [80] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Juli 2016.

- [81] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [82] Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: April 2018.
- [83] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Januar 2018.
- [84] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: März 2018.
- [85] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 600 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: März 2018.
- [86] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: Juli 2017.
- [87] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.
- [88] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: November 2016.
- [89] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Fosamprenavir). Stand der Information: Januar 2018.
- [90] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Descovy 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirafenamid). Stand der Information: März 2018.
- [91] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [92] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [93] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [94] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: März 2018.
- [95] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Epivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: März 2018.
- [96] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [97] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2017.
- [98] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 100 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 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Juni 2017.
- [101] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: September 2012.
- [102] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Januar 2018.
- [103] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Januar 2018.

- [104] Gilead Sciences International Limited. Fachinformation Tybost 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Januar 2018.
- [105] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: März 2018.
- [106] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: April 2018.
- [107] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Januar 2018.
- [108] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: März 2018.
- [109] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Oktober 2017.
- [110] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Oktober 2017.
- [111] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Juluca 50 mg/25 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Rilpivirin). Stand der Information: Mai 2018.
- [112] 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.
- [113] 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.
- [114] 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.
- [115] 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.
- [116] 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.
- [117] 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.
- [118] 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.

- [119] 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.
- [120] 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.
- [121] 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.
- [122] Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS patient care and STDs*. 2003 Apr;17(4):169-77.
- [123] 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.
- [124] 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.
- [125] 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.
- [126] 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.
- [127] 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.
- [128] 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.
- [129] 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.
- [130] 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.
- [131] 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.
- [132] 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.
- [133] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 6. Mai 2004.

- [134] 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.
- [135] MacDonell K, Naar-King S, Huszti H, Belzer M. Barriers to medication adherence in behaviorally and perinatally infected youth living with HIV. *AIDS and behavior*. 2013 Jan;17(1):86-93.
- [136] 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.
- [137] 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.
- [138] Sheth AN, Ofotokun I, Buchacz K, Armon C, Chmiel JS, Hart RL, et al. Antiretroviral Regimen Durability and Success in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients by Year of Treatment Initiation, United States, 1996-2011. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Jan 1;71(1):47-56.
- [139] Narayanan S, Graham CM, Butterworth A, Fernando S. HIV treatment strategies In europe (EU): Adoption of Single Tablet Regimen (STR). *Value in Health*. 2015;18(3):A247.
- [140] Armstrong B, Chan DJ, Stewart MJ, Fagan D, Smith D. Single Tablet Regimen Usage and Efficacy in the Treatment of HIV Infection in Australia. *AIDS Res Treat*. 2015;2015:570316.
- [141] Yang WL, Kouyos R, Scherrer AU, Boni J, Shah C, Yerly S, et al. Assessing the Paradox Between Transmitted and Acquired HIV Type 1 Drug Resistance Mutations in the Swiss HIV Cohort Study From 1998 to 2012. *J Infect Dis*. 2015 Jul 1;212(1):28-38.
- [142] Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G, Schülter E, Stellbrink HJ, Noah C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS One*. 2014;9(8):e104474.
- [143] Todd S, Rafferty P, Walker E, Hunter M, Dinsmore WW, Donnelly CM, et al. Early clinical experience of dolutegravir in an HIV cohort in a larger teaching hospital. *Int J STD AIDS*. 2017 Oct;28(11):1074-81.
- [144] Hill AM, Mitchell N, Hughes S, Pozniak AL. Risks of cardiovascular or central nervous system adverse events and immune reconstitution inflammatory syndrome, for dolutegravir versus other antiretrovirals: meta-analysis of randomized trials. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018 Mar;13(2):102-11.
- [145] Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med*. 2017 Jan;18(1):56-63.
- [146] Cailhol J, Rouyer C, Alloui C, Jeantils V. Dolutegravir and neuropsychiatric adverse events: a continuing debate. *AIDS*. 2017 Sep 10;31(14):2023-4.
- [147] Cid-Silva P, Llibre JM, Fernandez-Bargiela N, Margusino-Framinan L, Balboa-Barreiro V, Pernas-Souto B, et al. Clinical Experience with the Integrase Inhibitors Dolutegravir and Elvitegravir in HIV-infected Patients: Efficacy, Safety and Tolerance. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Nov;121(5):442-6.
- [148] de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, Orszycyn JE, Dorama W, Moha DA, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS*. 2016 Nov 28;30(18):2831-4.

- [149] van den Berk G, Oryszczyn J, Blok W, van der Meche N, Regez R, Ait Moha D, et al. Unexpectedly High Rate of Intolerance for Dolutegravir in Real Life Setting. Abstract 948. CROI Boston 2016.
- [150] 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.
- [151] 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.
- [152] 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.
- [153] 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.
- [154] 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.
- [155] Rieke A. 27. HIV und Niere. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [156] 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.
- [157] 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.
- [158] Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Advances in chronic kidney disease*. 2010 Jan;17(1):26-35.
- [159] New York State Department of Health AIDS Institute. Kidney Disease in HIV-infected Patients. 2012.
- [160] 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.
- [161] Spinner CD, Buhk T. 7. Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2016/2017: Medizin Fokus Verlag; 2016.
- [162] 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.
- [163] Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGE<sub>h</sub>IV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 15;59(12):1787-97.
- [164] 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.
- [165] 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.
- [166] 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.
- [167] 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.
- [168] Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr WM, Reiss P, Phillips A, Kirk O, et al. Association between cardiovascular disease and contemporarily used protease inhibitors. Abstract Number: 128LB. CROI Seattle, Washington. February 13–16. 2017.
- [169] 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.
- [170] Venhoff N, Walker UA. 31. HIV, Rheumatische Erkrankungen und ossäre Komplikationen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2014/2015: Medizin Fokus Verlag; 2014.
- [171] 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.
- [172] Centre of Excellence for Health Immunity and Infections. The EuroSIDA study. 2018. URL: <https://www.chip.dk/Studies/EuroSIDA/About> (aufgerufen am: 23.05.2018).
- [173] 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.
- [174] 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.
- [175] 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.
- [176] 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.
- [177] 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.
- [178] 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.
- [179] Astuti N, Maggiolo F. Single-Tablet Regimens in HIV Therapy. *Infect Dis Ther*. 2014 Jun;3(1):1-17.
- [180] New York State Department of Health AIDS Institute. Antiretroviral Therapy Guideline. Selecting an Initial ART Regimen – Available ART Regimens. Updated November 2017. URL: [https://www.hivguidelines.org/adult-hiv/antiretroviral-therapy/selecting-initial-art/#tab\\_1](https://www.hivguidelines.org/adult-hiv/antiretroviral-therapy/selecting-initial-art/#tab_1) (aufgerufen am: 15.05.2018).

- [181] Hatano H, Lampiris H, Fransen S, Gupta S, Huang W, Hoh R, et al. Evolution of integrase resistance during failure of integrase inhibitor-based antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Aug;54(4):389-93.
- [182] Abram ME, Hluyanich RM, Goodman DD, Andreatta KN, Margot NA, Ye L, et al. Impact of primary elvitegravir resistance-associated mutations in HIV-1 integrase on drug susceptibility and viral replication fitness. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jun;57(6):2654-63.
- [183] McColl DJ, Fransen S, Gupta S, Parkin N, Margot N, Hluyanich R, et al. Resistance Analysis of a Phase 2 Study of the Integrase Inhibitor Elvitegravir (GS-9137). Poster P7.1/03. 11<sup>th</sup> European AIDS Conference, October 24-27. Madrid, Spain. 2007.
- [184] European Medicines Agency. Assessment report: Genvoya. International non-proprietary name: elvitegravir / cobicistat / emtricitabine / tenofovir alafenamide. Procedure No: EMEA/H/C/004042/0000. 2015.
- [185] Gallant JE, Thompson M, DeJesus E, Voskuhl GW, Wei X, Zhang H, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Bictegravir as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 May 01;75(1):61-6.
- [186] Lazerwith ES, Cai R, Chen X, Chin G, Desai MC, Eng S, et al. Discovery of Bictegravir (GS-9883), a Novel, Unboosted, Once-Daily HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI) with Improved Pharmacokinetics and In Vitro Resistance Profile. Poster 414. ASM Microbe, June 16-20. Boston, MA. 2016.
- [187] White K, Cihlar T, Miller MD. Potent Activity of Bictegravir (BIC; GS-9883), a Novel Unboosted HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI), Against Patient Isolates with INSTI-Resistance. Abstract O-01. 14<sup>th</sup> European Workshop on HIV & Hepatitis. May 25-27. Rome, Italy. 2016.
- [188] Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, Mulato A, Hansen D, Kan E, et al. Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Dec;60(12):7086-97.
- [189] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juni 2018.
- [190] Hightower KE, Wang R, Deanda F, Johns BA, Weaver K, Shen Y, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Oct;55(10):4552-9.
- [191] White K, Niedziela-Majka A., Novikov N., Miller M., Tsiang M. The Integrase Strand Transfer Inhibitor Bictegravir has a Long Integrase/DNA Dissociation Half-life. Poster P025. HIV Glasgow, UK. 2016.
- [192] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services Adults and Adolescents Antiretroviral Guidelines Panel Classifies a Fixed-Dose Combination Product of Bictegravir/Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine as One of the Recommended Initial Regimens for Most People with HIV. March 2018. URL: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0> (aufgerufen am: 15.05.2018).
- [193] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 26. 30. Juni 2014.
- [194] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 27. 6. Juli 2015.
- [195] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 38. 26. September 2016.

- [196] Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D, et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009). Eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress. PW50. Hannover. 2011.
- [197] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
- [198] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin. 19. März 2015.
- [199] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. 5. Dezember 2013.
- [200] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
- [201] 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.
- [202] 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. Poster Number 23. International Workshop on HIV & Hepatitis Virus Drug Resistance and Curative Strategies. June 4-8. Toronto, Canada. 2013.
- [203] Charpentier C, Lambert-Niclot S, Visseaux B, Morand-Joubert L, Storto A, Larrouy L, et al. Evolution of the K65R, K103N and M184V/I reverse transcriptase mutations in HIV-1-infected patients experiencing virological failure between 2005 and 2010. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013 Oct;68(10):2197-8.
- [204] 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.
- [205] 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.
- [206] Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, Kouyos RD, Boni J, Yerly S, et al. Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis. *Clin Infect Dis*. 2016 May 15;62(10):1310-7.

- [207] Ryom L, Mocroft A., Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W, et al. Predictors of Advanced Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in HIV-Positive Persons in D:A:D. Poster No. 810. CROI 2013.
- [208] Holman R, Gras L, de Wolf F. The prevalence of moderately and severely reduced estimated glomerular filtration rate and kidney failure in HIV positive patients living in the Netherlands. Abstract number 44. Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Epidemiology, Prevention and Treatment (NCHIV). 2011.
- [209] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF18 Bund. Stand: Januar 2018.
- [210] Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau für 2017. 2015. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2016&v=2&o=2015v1> (aufgerufen am: 03.05.2018).
- [211] Hoffmann C, Klauke S, Wolf E, Hanhoff N, Preis S, Bickel M, et al. Antiretrovirale Primärtherapie in Deutschland: Aktueller Stand der PROPHET-Studie. PW115. DÖAK, Deutsch-Österreichischer AIDS Kongress, Düsseldorf, 24.-27. Juni 2015.
- [212] Häggblom A, Lindback S, Gisslen M, Flamholz L, Hejdeman B, Palmborg A, et al. HIV drug therapy duration; a Swedish real world nationwide cohort study on InfCareHIV 2009-2014. PLoS One. 2017;12(2):e0171227.
- [213] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. The lancet HIV. 2017 Aug;4(8):e349-e56.
- [214] O'Connor J, Smith C, Lampe FC, Johnson MA, Chadwick DR, Nelson M, et al. Durability of viral suppression with first-line antiretroviral therapy in patients with HIV in the UK: an observational cohort study. The lancet HIV. 2017 Jul;4(7):e295-e302.
- [215] 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 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten) <sup>b</sup>	Kontinuierlich	365
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten) <sup>b</sup>	Kontinuierlich	365
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten) <sup>b</sup>	Kontinuierlich	365
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid <sup>c</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil <sup>c</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Rilpivirin <sup>c</sup> + Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individuelle antiretrovirale Therapie	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Patientenindividuell unterschiedlich	Kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. Die Verfügbarkeit von Generika rechtfertigt kein Aufbrechen einer empfohlenen Fixkombination [2].</p> <p>b: Dargestellt wird die Dosierung, die üblicherweise verwendet wird: einmal täglich eine Filmtablette. Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) muss die Dosierung von Dolutegravir angepasst werden [3].</p> <p>c: Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/mL [4-6].</p> <p>HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure</p>				

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

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

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

Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [3-11].

Da die zVT für BIC/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten aus einer individuellen antiretroviralen Therapie besteht und somit verschiedene mögliche Varianten an Kombinationstherapien umfasst, kann keine einzelne Therapie beschrieben werden. Entsprechend dem Vorgehen des G-BA wird demnach eine Auswahl an Kombinationstherapien getroffen und eine Kostenspanne aus dem kostengünstigen und einer kostenintensiven Therapie gebildet [12]. Entsprechend des Vorgehens des G-BA im Hinblick auf die Substanzspezifizierung [13, 14] werden auch hier ausschließlich Dreifachtherapien aus NRTI-Backbone und Kombinationspartner dargestellt. Ausgewählt wurden die jeweils primär eingesetzten und für die Initialtherapie empfohlenen<sup>7</sup> Vertreter aus jeder Substanzklasse; es handelt sich hierbei um eine Auswahl, nicht um eine abschließende Auflistung.

<sup>7</sup> Die Orientierung an den Leitlinien-Empfehlungen zur Initialtherapie entspricht dem Vorgehen des G-BA: Bei der Festlegung der Substanzen, die für die zVT-gerechte Individualisierung der Therapie für vorbehandelte Patienten zu berücksichtigen sind, orientiert sich der G-BA durchgängig an den Leitlinien-Empfehlungen für die Initialtherapie [15, 16].

Tabelle 3-16: Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten –Auswahl verschiedener Behandlungsregime (nicht abschließende Auflistung)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)<sup>a</sup></b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungs- modus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)</b>
Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Zweimal täglich je eine Filmtablette <sup>b</sup> und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten) <sup>c</sup>	Kontinuierlich	365
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten) <sup>c</sup>	Kontinuierlich	365
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid <sup>d</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Zweimal täglich eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten) <sup>e</sup>	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich zwei Filmtabletten und einmal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich zwei Filmtabletten und einmal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p>a: Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. Die Verfügbarkeit von Generika rechtfertigt kein Aufbrechen einer empfohlenen Fixkombination [2].</p> <p>b: Dargestellt wird die empfohlene Dosierung von zweimal täglich je eine Tablette mit 600 mg Darunavir + 100 mg Ritonavir [17, 18].</p> <p>c: Dargestellt wird die Dosierung, die üblicherweise verwendet wird: einmal täglich eine Filmtablette. Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) muss die Dosierung von Dolutegravir angepasst werden [3].</p> <p>d: Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/mL [5].</p> <p>e: Dargestellt wird die Dosierung, die üblicherweise verwendet wird: Zweimal täglich eine Filmtablette. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren muss die Dosierung angepasst werden [19, 20].</p> <p>CYP3A=Cytochrom P450 Isoenzym 3A, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure</p>				

Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [3, 5, 8-10, 17-19, 21-23].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bictegravir/Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Rilpivirin <sup>b</sup> + Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Maraviroc + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. Die Verfügbarkeit von Generika rechtfertigt kein Aufbrechen einer empfohlenen Fixkombination [2].</p> <p>b: Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/mL [4-6].</p> <p>HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RNA=Ribonukleinsäure</p>			

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 200 mg + 25 mg (275 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Bictegravir: DDD 0,05 g x 365 Tage = 18,25 g pro Jahr Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofovirafenamid: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg <sup>b</sup> + 600 mg + 300 mg (950 mg)	365 Tabletten/Jahr mit Dolutegravir: DDD 0,05 g <sup>b</sup> x 365 Tage = 18,25 g pro Jahr Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)<sup>a</sup></b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg <sup>b</sup> + 200 mg + 25 mg (275 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Dolutegravir: DDD 0,05 g <sup>b</sup> x 365 Tage = 18,25 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg <sup>b</sup> + 200 mg + 245 mg (495 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Dolutegravir: DDD 0,05 g <sup>b</sup> x 365 Tage = 18,25 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofoviralfenamid <sup>c</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	200 mg + 25 mg + 25 mg (250 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Ralpivirin: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr
Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofoviridisoproxil <sup>c</sup>	Erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	365	200 mg + 25 mg + 245 mg (470 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Ralpivirin: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	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)
Rilpivirin <sup>c</sup> + Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	25 mg + 600 mg + 300 mg (925 mg)	365 Tabletten/Jahr mit Rilpivirin: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg + 200 mg + 25 mg (275 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Bictegravir: DDD 0,05 g x 365 Tage = 18,25 g pro Jahr Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	800 mg + 150 mg + 200 mg + 10 mg (1160 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,8 g x 365 Tage = 292 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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)<sup>a</sup></b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	1.200 mg <sup>d</sup> + 200 mg <sup>d</sup> + 200 mg + 245 mg (1.845 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 2 <sup>d</sup> x 365 Tage = 438 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 <sup>d</sup> x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg <sup>b</sup> + 600 mg + 300 mg (950 mg)	365 Tabletten/Jahr mit Dolutegravir: DDD 0,05 g <sup>b</sup> x 365 Tage = 18,25 g pro Jahr Abacavir: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr
Dolutegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	50 mg <sup>b</sup> + 200 mg + 25 mg (275 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Dolutegravir: DDD 0,05 g <sup>b</sup> x 365 Tage = 18,25 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofovirafenamid: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Erwachsene 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 Tenofovirafenamid: DDD 0,01 g x 365 Tage = 3,65 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	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)
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviralfenamid <sup>c</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	200 mg + 25 mg + 25 mg (250 mg)	365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Rilpivirin: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	600 mg <sup>e</sup> + 200 mg + 25 mg (825 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Maraviroc: DDD 0,3 g x 2 <sup>e</sup> x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	1.200 mg + 200 mg + 25 mg (1.425 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviralfenamid: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	365	1.200 mg + 200 mg + 245 mg (1.645 mg)	730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofovirdisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	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)
<p>a: Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. Die Verfügbarkeit von Generika rechtfertigt kein Aufbrechen einer empfohlenen Fixkombination [2].</p> <p>b: Dargestellt wird die Dosierung, die üblicherweise verwendet wird: einmal täglich eine Filmtablette. Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) muss die Dosierung von Dolutegravir angepasst werden [3].</p> <p>c: Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/mL [4-6].</p> <p>d: Dargestellt wird die empfohlene Dosierung von zweimal täglich je eine Tablette mit 600 mg Darunavir + 100 mg Ritonavir [17, 18].</p> <p>e: Dargestellt wird die Dosierung, die üblicherweise verwendet wird: Zweimal täglich eine Filmtablette. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren muss die Dosierung angepasst werden [19, 20].</p> <p>CYP3A=Cytochrom P450 Isoenzym 3A, DDD=Defined Daily Dose, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Angaben zur Dosierung von BIC/FTC/TAF wurde der Fachinformation entnommen [7]. Die Angaben zur Defined Daily Dose (DDD) wurden der amtlichen Auflistung der DDD des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) entnommen bzw. der jeweiligen Fachinformationen [24]. Die offiziellen DDD-Angaben entsprechen der Dosierung der einzelnen Wirkstoffe, wie sie in der Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel angegeben sind [3-11, 17-19, 21-23].

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

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende*

Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>b</sup>
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	1-Monatspackung: Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten 30 Stück): 997,15 €	(Rabatte: 1,77 € + 54,60 €)  940,78 €
	3-Monatspackung: Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.925,46 €	(Rabatte: 1,77 € + 163,80 €)  2.759,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	3-Monatspackung <sup>c</sup> : Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.532,18 €	(Rabatte: 1,77 €)  3.530,41 €
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	3-Monatspackung <sup>c</sup> : Dolutegravir (TIVICAY 50 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.134,88 €	(Rabatte: 1,77 €)  2.133,11 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (DESCOVY 200 mg/25 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.928,97 €	(Rabatte: 1,77 €)  1.927,20 €
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	3-Monatspackung <sup>c</sup> : Dolutegravir (TIVICAY 50 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.134,88 €	(Rabatte: 1,77 €)  2.133,11 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Ratiopharm 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 209,70 €	(Rabatte: 1,77 € + 9,43 €)  198,50 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)<sup>a</sup></b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro<sup>b</sup></b>
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid <sup>d</sup>	3-Monatspackung: Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid (ODEFSEY 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.524,71 €	(Rabatte: 1,77 € + 198,02 €)  3.324,92 €
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil <sup>d</sup>	3-Monatspackung: Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (EVIPLERA 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.609,40 €	(Rabatte: 1,77 € + 202,86 €)  3.404,77 €
Rilpivirin <sup>d</sup> + Abacavir/Lamivudin	1-Monatspackung: Rilpivirin (EDURANT 25 mg Filmtabletten 30 Stück): 374,22 €	(Rabatte: 1,77 €)  372,45 €
	3-Monatspackung: Abacavir/Lamivudin (Betapharm 600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.724,13 €	(Rabatte: 1,77 € + 81,59 €)  1.640,77 €
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	1-Monatspackung: Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten 30 Stück): 997,15 €	(Rabatte: 1,77 € + 54,60 €)  940,78 €
	3-Monatspackung: Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.925,46 €	(Rabatte: 1,77 € + 163,80 €)  2.759,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	3-Monatspackung: Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (SYMTUZA 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 4.024,39 €	(Rabatte: 1,77 € + 226,56 €)  3.796,06 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)<sup>a</sup></b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro<sup>b</sup></b>
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	1-Monatspackung <sup>c</sup> : Darunavir (PREZISTA 600 mg Filmtabletten 60 Stück): 930,88 €	(Rabatte: 1,77 € + 50,93 €)  878,18 €
	1,5-Monatspackung <sup>c</sup> : Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 169,94 €	(Rabatte: 1,77 € + 8,80 €)  159,37 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Ratiopharm 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 209,70 €	(Rabatte: 1,77 € + 9,43 €)  198,50 €
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	3-Monatspackung <sup>c</sup> : Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.532,18 €	(Rabatte: 1,77 €)  3.530,41 €
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirafenamid	3-Monatspackung <sup>c</sup> : Dolutegravir (TIVICAY 50 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.134,88 €	(Rabatte: 1,77 €)  2.133,11 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofovirafenamid (DESCOVY 200 mg/25 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.928,97 €	(Rabatte: 1,77 €)  1.927,20 €
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid	3-Monatspackung: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.440,06 €	(Rabatte: 1,77 € + 193,19 €)  3.245,10 €
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid <sup>d</sup>	3-Monatspackung: Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid (ODEFSEY 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.524,71 €	(Rabatte: 1,77 € + 198,02 €)  3.324,92 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)<sup>a</sup></b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro<sup>b</sup></b>
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	1-Monatspackung <sup>f</sup> : Maraviroc (CELSENTRI 300 mg Filmtabletten 60 Stück): 1.073,00 €	(Rabatte: 1,77 € + 58,80 €)  1.012,43 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofovirafenamid (DESCOVY 200 mg/25 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.928,97 €	(Rabatte: 1,77 €)  1.927,20 €
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	3-Monatspackung: Raltegravir (ISENTRESS 600 mg Filmtabletten 3x60 Stück) 2.594,52 €	(Rabatte: 1,77 € + 144,99 €)  2.447,76 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofovirafenamid (DESCOVY 200 mg/25 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 1.928,97 €	(Rabatte: 1,77 €)  1.927,20 €
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	3-Monatspackung: Raltegravir (ISENTRESS 600 mg Filmtabletten 3x60 Stück) 2.594,52 €	(Rabatte: 1,77 € + 144,99 €)  2.447,76 €
	3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Ratiopharm 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 209,70 €	(Rabatte: 1,77 € + 9,43 €)  198,50 €

a: Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. Die Verfügbarkeit von Generika rechtfertigt kein Aufbrechen einer empfohlenen Fixkombination [2].

b: Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.

c: Dargestellt wird die Dosierung, die üblicherweise verwendet wird: einmal täglich eine Filmtablette. Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) muss die Dosierung von Dolutegravir angepasst werden [3].

d: Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/mL [4-6].

e: Dargestellt wird die empfohlene Dosierung von zweimal täglich je eine Tablette mit 600 mg Darunavir + 100 mg Ritonavir [17, 18].

f: Dargestellt wird die Dosierung, die üblicherweise verwendet wird: Zweimal täglich eine Filmtablette. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren muss die Dosierung angepasst werden [19, 20].

CYP3A=Cytochrom P450 Isoenzym 3A, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure

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

Die Angaben in Tabelle 3-19 beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 1. Mai 2018 ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de)). 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 [25]; Apothekenabschlag nach § 130, Abs. 1 SGB V [26]) auch ein Preismoratorium nach § 130a, Abs. 3a SGB V enthalten sein [25].

### **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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	Erwachsene 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
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin <sup>b</sup> + Abacavir/Lamivudin	Erwachsene 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
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	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
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	Erwachsene 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
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid <sup>b</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Maraviroc + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene 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
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-

a: Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. Die Verfügbarkeit von Generika rechtfertigt kein Aufbrechen einer empfohlenen Fixkombination [2].

b: Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/mL [4-6].

CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HLA=Humanes Leukozytenantigen, RNA=Ribonukleinsäure

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

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

In Deutschland sind bei 10-12% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten [1, 27-29]. Aufgrund dieser potentiell vorliegenden Primärresistenzen sollte unabhängig vom gewählten Therapieregime regelhaft und immer vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie ein Resistenztest durchgeführt werden – und zwar unabhängig von

Vorgaben in Fachinformationen. Dieses Vorgehen ist Leitlinien-empfohlen und entspricht der gängigen klinischen Praxis [1].

ABC sollte bei Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B\*5701-Allel tragen, nicht angewendet werden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist [8, 11].

MVC ist gemäß Fachinformation für antiretroviral vorbehandelte Patienten zugelassen, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 nachgewiesen wurden [19, 20].

Darüber hinaus bestehen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine weiteren regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [3-11, 17-19, 21-23]. Somit sind weitere hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
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, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HLA=Humanes Leukozytenantigen	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 Untersuchungen wurden dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen [30].

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 855.051,60 € Folgejahre: 0,00 €
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid <sup>c</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil <sup>c</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin <sup>c</sup> + Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 528.592,90 € <sup>d</sup> Folgejahre: 0,00 €
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32935)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 4.262.755,90 € Folgejahre: 0,00 €
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid <sup>c</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Maraviroc + Emtricitabin/Tenofovirafenamid	Erwachsene 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: 14.450.020,00 € Folgejahre: 0,00 €
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofovirafenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
<p>a: Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. Die Verfügbarkeit von Generika rechtfertigt kein Aufbrechen einer empfohlenen Fixkombination [2].</p> <p>b: Diese Angabe berücksichtigt [13, 14, 31, 32]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA).</li> <li>- Vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten.</li> </ul> <p>c: Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/mL [4-6].</p> <p>d: Entsprechend Abschnitt 3.2.4 wird hier der Anteil der Patienten, für den laut Zulassung tatsächlich eine Therapie mit RPV in Frage kommt, zur Berechnung der Zusatzkosten für die Gesamtpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten verwendet (61,82%).</p> <p>CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HLA=Humanes Leukozytenantigen, RPV=Rilpivirin, RNA=Ribonukleinsäure</p>				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b,c</sup>
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	11.192,89 €	124.778.337,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 14.394,47 € <sup>d</sup> Folgejahre: 14.317,77 € <sup>d</sup>	Erstes Jahr: 160.469.551,56 € <sup>d</sup> Folgejahre: 159.614.499,96 € <sup>d</sup>
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	16.466,82 € <sup>d</sup>	183.572.109,36 € <sup>d</sup>
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	9.455,98 € <sup>d</sup>	105.415.265,04 € <sup>d</sup>
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid <sup>e</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	13.484,40 €	92.930.353,18 € <sup>f</sup>
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil <sup>e</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	13.808,23 €	95.162.090,32 € <sup>f</sup>
Rilpivirin <sup>e</sup> + Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 11.262,41 € Folgejahre: 11.185,71 €	Erstes Jahr: 77.617.078,92 € <sup>f</sup> Folgejahre: 77.088.486,02 € <sup>f</sup>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro <sup>b,c</sup>
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	11.192,89 €	622.067.247,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Kostenspanne			
Kostenspanne	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 10.732,06 € - 20.393,77 € Folgejahre: 10.732,06 € - 20.133,77 €	Erstes Jahr: 596.455.698,62 € - 1.133.424.555,29 € Folgejahre: 596.455.698,62 € - 1.118.974.535,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Repräsentative Auswahl			
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	15.395,13 €	855.615.140,01 €
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	12.782,22 € <sup>g</sup>	710.397.440,94 € <sup>g</sup>
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 14.394,47 € <sup>d</sup> Folgejahre: 14.317,77 € <sup>d</sup>	Erstes Jahr: 800.001.459,19 € <sup>d</sup> Folgejahre: 795.738.703,29 € <sup>d</sup>
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	16.466,82 € <sup>d</sup>	915.176.455,14 € <sup>d</sup>
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	13.160,68 €	731.431.112,36 €
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid <sup>e</sup>	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	13.484,40 €	749.422.498,80 €
Maraviroc + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	Erstes Jahr: 20.393,77 € <sup>h</sup> Folgejahre: 20.133,77 € <sup>h</sup>	Erstes Jahr: 1.133.424.555,29 € <sup>h</sup> Folgejahre: 1.118.974.535,29 € <sup>h</sup>
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	17.742,90 €	986.097.153,30 €
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Erwachsene mit HIV-1-Infektion	10.732,06 €	596.455.698,62 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>a</sup>	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b,c</sup>
<p>a: Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen [1], was sich auch in der klinischen Praxis widerspiegelt. Entsprechend werden bei der Darstellung der Kosten die verfügbaren Fixkombinationen verwendet. Die Verfügbarkeit von Generika rechtfertigt kein Aufbrechen einer empfohlenen Fixkombination [2].</p> <p>b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>c: Diese Angabe berücksichtigt [13, 14, 31, 32]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA).</li> <li>– Vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten.</li> </ul> <p>d: Dargestellt wird die Dosierung, die üblicherweise verwendet wird: einmal täglich eine Filmtablette. Bei gleichzeitiger Anwendung von bestimmten Arzneimitteln (beispielsweise Carbamazepin, Phenytoin oder Rifampicin) oder bei Patienten mit einer INI-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) muss die Dosierung von Dolutegravir angepasst werden [3].</p> <p>e: Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von <math>\leq 100.000</math> HIV-1-RNA-Kopien/mL [4-6].</p> <p>f: Entsprechend Abschnitt 3.2.4 wird hier der Anteil der Patienten, für den laut Zulassung tatsächlich eine Therapie mit RPV in Frage kommt, zur Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Gesamtpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten verwendet (61,82%).</p> <p>g: Dargestellt wird die empfohlene Dosierung von zweimal täglich je eine Tablette mit 600 mg Darunavir + 100 mg Ritonavir [17, 18].</p> <p>h: Dargestellt wird die Dosierung, die üblicherweise verwendet wird: Zweimal täglich eine Filmtablette. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren muss die Dosierung angepasst werden [19, 20].</p> <p>CYP3A=Cytochrom P450 Isoenzym 3A, G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, RPV=Rilpivirin</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 die Arzneimittel, die aufgrund von Interaktionen nicht mit BIC/FTC/TAF kombiniert werden dürfen, und ihr Einfluss auf die Versorgungsanteile dargestellt:

BIC/FTC/TAF ist ein Substrat von CYP3A und UGT1A1 und die gleichzeitige Anwendung von BIC/FTC/TAF und Arzneimitteln, die eine potente CYP3A- und UGT1A1-Induktion bewirken, kann die Plasmakonzentrationen von BIC signifikant herabsetzen. Da dies zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von BIC/FTC/TAF und zur Resistenzentwicklung führen kann, ist die gleichzeitige Anwendung mit folgenden Arzneimitteln kontraindiziert.

***Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin***

Da alternative antimykobakterielle Wirkstoffe zur Behandlung der Tuberkulose zur Verfügung stehen (Beispiele: Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamid) [33], und die Tuberkulose in Deutschland zudem selten ist (7,2 Neuerkrankungen/100.000 Einwohner) [34], ergibt sich keine relevante Einschränkung der Verordnungsanteile.

***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 Verordnungsanteile.

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

**Therapieabbrüche**

In den mit dieser Nutzenbewertung vorgelegten klinischen Studien GS-US-320-1489 und GS-US-320-1490 zu BIC/FTC/TAF zu antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten haben 0% und 1,6% die Behandlung mit BIC/FTC/TAF aufgrund von unerwünschten Ereignissen innerhalb der jeweiligen Beobachtungsdauer abgebrochen. In den mit dieser Nutzenbewertung vorgelegten klinischen Studien GS-US-320-1844, GS-US-320-1878 und GS-US-320-1961 zu BIC/FTC/TAF zu antiretroviral vorbehandelten Patienten haben 2,1%, 0,7% und 0% die Behandlung mit BIC/FTC/TAF aufgrund von unerwünschten Ereignissen innerhalb der jeweiligen Beobachtungsdauer abgebrochen.

Im klinischen Versorgungsalltag sind etwas niedrigere Abbruchraten von ca. 0,5% und 1,0% für BIC/FTC/TAF bei den jeweiligen Patientenpopulationen zu erwarten. Zum einen werden die Patienten in einem Studien-Setting enger und intensiver monitoriert, zum anderen führt die Verblindung dazu, dass der Prüfarzt eine bestimmte Nebenwirkung nicht zuordnen und entsprechende Empfehlungen aussprechen kann. Treten beispielsweise gastrointestinale Nebenwirkungen unter NNRTI auf, wird der Behandler eher eine nicht-medikationsbedingte Ursache erwarten und entsprechend anders agieren als bei gastrointestinalen Nebenwirkungen unter PI/r – dieses Vorgehen ist in einem verblindeten Studiensetting nicht möglich.

Tabelle 3-24: Reduktion der Patientenpopulation durch Therapieabbrüche

Bezeichnung der Patientenpopulation	Patientenpopulation (Anzahl) <sup>a</sup>
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen	13.600 <sup>b</sup>
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln	69.640 <sup>b</sup>
Zielpopulation Gesamt: 83.240	
Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und die die Therapie nicht abbrechen (geschätzte Abbruchrate: 0,5%)	13.532
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln und die die Therapie nicht abbrechen (geschätzte Abbruchrate: 1,0%)	68.944
Zielpopulation Gesamt: 82.476	
<p>a: Diese Angabe berücksichtigt [13, 14, 31, 32]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nicht-vorbehandelte Patienten: alle diagnostizierten, nicht-vorbehandelten Patienten (nicht-diagnostizierte Patienten sind nicht zu berücksichtigen – dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA)</li> <li>– Vorbehandelte Patienten: alle vorbehandelten Patienten</li> </ul> <p>b: Annahmen für das Jahr 2018 G-BA=Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Es wird mit einem raschen und dynamischen Einsatz von BIC/FTC/TAF in beiden relevanten Patientensegmenten gerechnet. Hinsichtlich des Einsatzes bei nicht-vorbehandelten Patienten wird erwartet, dass im ersten Jahr (2018) etwa 7% der nicht-vorbehandelten Patienten im Jahresmittel auf BIC/FTC/TAF eingestellt werden; hinsichtlich der vorbehandelten Patienten werden voraussichtlich etwa 31% aller Switch-Patienten auf BIC/FTC/TAF umgestellt. In 2019 wird ein Marktanteil von ca. 28% (Jahresmittel 2019) bei nicht-vorbehandelten Patienten und 34% bei vorbehandelten Patienten erwartet. Im Folgejahr wird ein Marktanteil von etwa 48% bei nicht-vorbehandelten Patienten und 39% bei vorbehandelten Patienten erwartet (Jahresmittel 2020).

*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 2018 wird von einer leicht steigenden Anzahl an HIV-Patienten ausgegangen, die in diesen Jahren eine antiretrovirale Therapie beginnen, und von einer relativ gleichbleibenden Anzahl an HIV-Patienten, die ihre Therapie wechseln. Unter der Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile von etwa 7% für die nicht-vorbehandelte Population bzw. 31% der vorbehandelten Population für 2018 reduzieren sich die GKV-relevanten Kosten für die nicht-vorbehandelte Population auf 8.734.483,64 € und die für die vorbehandelte Population auf 192.840.846,73 € im Jahr 2018.

### 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 1. Mai 2018) entnommen ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de)). Informationen zu den zusätzlichen GKV-Leistungen sowie zu den Dosierungen beruhen auf den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel [3-11, 17-19, 21-23]. 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] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 7 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 29. November 2017.
- [2] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 9.0 2017.
- [3] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Juli 2017.
- [4] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Ralpivirin). Stand der Information: August 2017.

- [5] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Odefsey 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: April 2018.
- [6] Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Dezember 2017.
- [7] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Biktarvy 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juni 2018.
- [8] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Januar 2018.
- [9] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Descovy 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: März 2018.
- [10] Ratiopharm GmbH. Fachinformation Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil-ratiopharm 200 mg/245 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2017.
- [11] Betapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Abacavir/Lamivudin beta 600 mg/300 mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2017.
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid. 5. Januar 2017.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. 5. Dezember 2013.
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid. 5. Januar 2017.
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. 16. Juni 2016.
- [17] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: August 2017.
- [18] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Juni 2017.
- [19] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: Juli 2017.

- [20] ViiV Healthcare UK Ltd. Fachinformation Celsentri 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Maraviroc). Stand der Information: März 2018.
- [21] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Symtuza 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Darunavir/Cobicicstat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Oktober 2017.
- [22] Gilead Sciences International Ltd. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicicstat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: März 2018.
- [23] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress 600 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: März 2018.
- [24] Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018.
- [25] 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 4 des Gesetzes vom 17. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist. § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 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 4 des Gesetzes vom 17. August 2017 (BGBl. I S. 3214) geändert worden ist. § 130 Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2017.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. Stand: 1. Quartal 2018.
- [31] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 7. August 2014.
- [32] 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.
- [33] Robert Koch-Institut. Tuberkulose. RKI-Ratgeber für Ärzte. 2013. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Tuberkulose.html#Start](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Tuberkulose.html#Start) (aufgerufen am: 18.05.2018).

- [34] Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2016. Erscheinungsdatum: 13. Oktober 2017.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Angaben wurden der Produktinformation (European Public Assessment Report [EPAR] – Product Information) von BIC/FTC/TAF 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*

Einnahme einer Tablette einmal täglich.

##### *Versäumte Dosen*

Wenn der Patient die Einnahme von BIC/FTC/TAF innerhalb von 18 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme von BIC/FTC/TAF so bald wie möglich nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von BIC/FTC/TAF 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 BIC/FTC/TAF erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen. Wenn ein Patient später als 1 Stunde nach der Einnahme von BIC/FTC/TAF erbricht, ist bis zur nächsten gewohnten Einnahme keine weitere Dosis BIC/FTC/TAF erforderlich.

##### *Ältere Patienten*

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von BIC/FTC/TAF bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber vor. Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

##### *Nierenfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF bei Patienten mit einer geschätzten CrCl von  $\geq 30$  ml/min ist nicht erforderlich.

Die Einleitung einer Behandlung mit BIC/FTC/TAF wird bei Patienten mit einer geschätzten CrCl >30 ml/min nicht empfohlen, da zur Anwendung von BIC/FTC/TAF in dieser Population keine ausreichenden Daten vorliegen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

#### *Leberfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung von BIC/FTC/TAF 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 BIC/FTC/TAF nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von BIC/FTC/TAF bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BIC/FTC/TAF bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

BIC/FTC/TAF kann unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die Filmtabletten dürfen nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden.

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

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

Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

#### **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 Leitlinien getroffen werden.

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

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

Für Patienten mit HIV-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV), liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von BIC/FTC/TAF vor.

BIC/FTC/TAF enthält TAF, das gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) aktiv ist.

Das Absetzen der Therapie mit BIC/FTC/TAF 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 BIC/FTC/TAF absetzen, sollten für mindestens mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden.

### ***Lebererkrankung***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BIC/FTC/TAF 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 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-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

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

Nukleos(t)id-Analoga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und AZT am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosid-Analoga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit AZT-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das in utero gegenüber Nukleos(t)id-Analoga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen

nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

### ***Immun-Reaktivierungs-Syndrom***

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie 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 antiretroviralen Kombinationstherapie 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***

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass BIC/FTC/TAF oder jede andere antiretrovirale Therapie die HIV-Infektion nicht heilt und sie trotzdem opportunistische Infektionen und andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Deshalb ist eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, weiterhin 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 antiretroviralen Kombinationstherapie berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

### ***Nephrotoxizität***

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei langfristiger Einnahme von TAF die niedrigen TFV-Spiegel potentiell zu einem Risiko für Nephrotoxizität führen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

BIC/FTC/TAF darf im Nüchternzustand nicht gleichzeitig mit magnesium-/aluminiumhaltigen Antazida oder eisenhaltigen Ergänzungsmitteln eingenommen werden. BIC/FTC/TAF muss mindestens 2 Stunden vor, oder mit Nahrung 2 Stunden nach, magnesium-/aluminiumhaltigen Antazida eingenommen werden. BIC/FTC/TAF muss

mindestens 2 Stunden vor der Einnahme von eisenhaltigen Ergänzungsmitteln oder zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Einige Arzneimittel werden nicht für die gleichzeitige Anwendung mit BIC/FTC/TAF empfohlen: ATV, Boceprevir, Carbamazepin, Ciclosporin (intravenöse oder orale Anwendung), Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifapentin oder Sucralfat.

BIC/FTC/TAF darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden.

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

#### ***BIC***

BIC ist ein Substrat von CYP3A und UGT1A1. Die gleichzeitige Anwendung von BIC und Arzneimitteln, die eine potente CYP3A- und UGT1A1-Induktion bewirken, wie z. B. Rifampicin oder Johanniskraut, kann die Plasmakonzentrationen von BIC signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von BIC/FTC/TAF und zur Resistenzentwicklung führen kann. Aus diesem Grund ist eine gleichzeitige Anwendung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Die gleichzeitige Anwendung von BIC mit Arzneimitteln, die eine potente CYP3A- und UGT1A1-Inhibition bewirken, wie z. B. Atazanavir, kann die Plasmakonzentrationen von BIC signifikant erhöhen; deshalb wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.

BIC ist ein Substrat von P-Glykoprotein (P-gp) und dem Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Die klinische Relevanz dieser Eigenschaft ist nicht erwiesen, deshalb ist bei der Anwendung von BIC in Kombination mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen eine P-gp- und/oder BCRP-Inhibition bewirken (z. B. Makrolide, Ciclosporin, Verapamil, Dronedaron, Glecaprevir/Pibrentasvir) Vorsicht geboten (siehe auch nachstehende Tabelle).

BIC hemmt den organischen Kationentransporter 2 (OCT2) sowie den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter 1 (MATE1) in vitro. Die gleichzeitige Anwendung von BIC/FTC/TAF mit dem OCT2- und MATE1-Substrat Metformin verursachte keinen klinisch signifikanten Anstieg der Metformin-Exposition. BIC/FTC/TAF und Substrate von OCT2 und MATE1 können gleichzeitig angewendet werden.

BIC ist kein Inhibitor oder Induktor von CYP in vivo.

**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 herabsetzen, können die FTC-Konzentration erhöhen.

**TAF**

TAF wird von P-gp und BCRP transportiert. Die gleichzeitige Anwendung von BIC/FTC/TAF mit Arzneimitteln, die starke Auswirkungen auf die P-gp- und BCRP-Aktivität haben, kann die Resorption von TAF beeinflussen. Es ist zu erwarten, dass Arzneimittel, die die P-gp-Aktivität induzieren (z. B. Rifabutin, Carbamazepin, Phenobarbital), die Resorption von TAF vermindern und so die Plasmakonzentration von TAF senken, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von BIC/FTC/TAF und zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von BIC/FTC/TAF mit anderen Arzneimitteln, die P-gp- und BCRP hemmen, kann die Resorption sowie die Plasmakonzentration von TAF erhöhen.

TAF ist in vivo kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A.

**Weitere Wechselwirkungen**

Wechselwirkungen zwischen BIC/FTC/TAF bzw. seinen einzelnen Wirkstoffen und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 3-25 aufgeführt (ein Anstieg ist mit „↑“ dargestellt, eine Abnahme mit „↓“ und keine Veränderung mit „↔“; alle No-Effect-Grenzen liegen zwischen 70% und 143%).

Tabelle 3-25: Wechselwirkungen zwischen BIC/FTC/TAF bzw. seinen einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit BIC/FTC/TAF
<b>Pflanzliche Arzneimittel</b>		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)  (Induktion von CYP3A, UGT1A1 und P-gp)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von BIC/FTC/TAF untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von BIC und TAF führen.	Aufgrund der Wirkung von Johanniskraut auf die BIC-Komponente von BIC/FTC/TAF ist die gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut kontraindiziert.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit BIC/FTC/TAF
<b>Antiiinfektiva</b>		
<i>Antimykobakterielle Arzneimittel</i>		
Rifampicin (600 mg einmal täglich) BIC <sup>1</sup>  (Induktion von CYP3A, UGT1A1 und P-gp)	BIC: AUC: ↓ 75% C <sub>max</sub> : ↓ 28%  Wechselwirkung mit TAF wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von TAF führen.	Aufgrund der Wirkung von Rifampicin auf die BIC-Komponente von BIC/FTC/TAF ist die gleichzeitige Anwendung kontraindiziert.
Rifabutin (300 mg einmal täglich) BIC <sup>1</sup>  (Induktion von CYP3A und P-gp)	BIC: AUC: ↓ 38% C <sub>min</sub> : ↓ 56% C <sub>max</sub> : ↓ 20%  Wechselwirkung mit TAF wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von TAF führen.	Aufgrund der zu erwartenden Abnahme der TAF-Konzentration wird die gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen.
Rifapentin  (Induktion von CYP3A und P-gp)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von BIC/FTC/TAF untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Rifapentin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von BIC und TAF führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
<i>Antivirale Arzneimittel gegen HIV-1</i>		
ATV (300 mg einmal täglich) COBI (150 mg einmal täglich) BIC <sup>1</sup>  (Inhibition von CYP3A, UGT1A1 und P-gp/BCRP)	BIC: AUC: ↑ 306% C <sub>max</sub> : ↔	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
ATV (400 mg einmal täglich) BIC <sup>1</sup>  (Inhibition von CYP3A und UGT1A1)	BIC: AUC: ↑ 315% C <sub>max</sub> : ↔	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit BIC/FTC/TAF
<i>Antivirale Arzneimittel gegen HCV</i>		
Boceprevir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von BIC/FTC/TAF untersucht. Basierend auf in vitro-Daten hat die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir möglicherweise ungünstige Auswirkungen auf die intrazelluläre Aktivierung und die klinische antivirale Wirksamkeit von TAF.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg einmal täglich) BIC/FTC/TAF <sup>2</sup>	<p>BIC: AUC: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>FTC: AUC: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>TAF: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ <math>C_{min}</math>: ↔ <math>C_{max}</math>: ↔</p>	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit BIC/FTC/TAF
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400/100/100 + 100 mg <sup>3</sup> einmal täglich) BIC/FTC/TAF  (Inhibition von P-gp/BCRP)	BIC: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  FTC: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  TAF: AUC: ↑ 57% C <sub>max</sub> : ↑ 28%  Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Voxilaprevir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.
<i>Antimykotika</i>		
Voriconazol (300 mg zweimal täglich) BIC <sup>1</sup>  (Inhibition von CYP3A)	BIC: AUC: ↑ 61% C <sub>max</sub> : ↔	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.

<b>Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung</b>	<b>Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub></b>	<b>Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit BIC/FTC/TAF</b>
Itraconazol Posaconazol  (Inhibition von P-gp/BCRP)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von BIC/FTC/TAF untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung von Itraconazol oder Posaconazol kann die Plasmakonzentrationen von BIC erhöhen.	
<i>Makrolide</i>		
Azithromycin Clarithromycin  (Inhibition von P-gp)	Nicht untersucht.  Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Azithromycin oder Clarithromycin kann die Plasmakonzentrationen von BIC erhöhen.	Aufgrund der potentiellen Auswirkungen dieser Wirkstoffe auf die BIC-Komponente von BIC/FTC/TAF ist Vorsicht geboten.
<b>Antikonvulsiva</b>		
Carbamazepin (titriert von 100 mg bis 300 mg zweimal täglich) FTC/TAF <sup>4</sup>  (Induktion von CYP3A, UGT1A1 und P-gp)	TAF: AUC: ↓ 54% C <sub>max</sub> : ↓ 57%  Wechselwirkungen mit BIC wurden nicht untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von BIC führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin  (Induktion von CYP3A, UGT1A1 und P-gp)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von BIC/FTC/TAF untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung von Oxcarbazepin, Phenobarbital oder Phenytoin kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von BIC und TAF führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit BIC/FTC/TAF
<b>Antazida, Ergänzungsmittel und gepufferte Arzneimittel</b>		
Magnesium-/Aluminiumhaltige säurebindende Suspension (20 ml Einzeldosis <sup>5</sup> ) BIC (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	BIC (säurebindende Suspension 2 Stunden vorher, nüchtern): AUC: ↓ 52% C <sub>max</sub> : ↓ 58%  BIC (säurebindende Suspension 2 Stunden später, nüchtern): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  BIC (simultane Gabe, nüchtern): AUC: ↓ 79% C <sub>max</sub> : ↓ 80%  BIC (simultane Gabe, mit Nahrung): AUC: ↓ 47% C <sub>max</sub> : ↓ 49%	BIC/FTC/TAF sollte aufgrund der zu erwartenden deutlichen Abnahme der BIC-Exposition nicht zusammen mit magnesium- und/oder aluminiumhaltigen Ergänzungsmitteln eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).  BIC/FTC/TAF muss mindestens 2 Stunden vor, oder mit Nahrung 2 Stunden nach, magnesium- und/oder aluminiumhaltigen Antazida angewendet werden.
Eisenfumarat (324 mg Einzeldosis) BIC (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	BIC (simultane Gabe, nüchtern): AUC: ↓ 63% C <sub>max</sub> : ↓ 71%  BIC (simultane Gabe, mit Nahrung): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 25%	BIC/FTC/TAF muss mindestens 2 Stunden vor der Einnahme eines eisenhaltigen Ergänzungsmittels angewendet werden oder zusammen mit Nahrung eingenommen werden.
Calciumcarbonat (1.200 mg Einzeldosis) BIC (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	BIC (simultane Gabe, nüchtern): AUC: ↓ 33% C <sub>max</sub> : ↓ 42%  BIC (simultane Gabe, mit Nahrung): AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	BIC/FTC/TAF und calciumhaltige Ergänzungsmittel können unabhängig von der Nahrungsaufnahme zusammen angewendet werden.
Sucralfat (Chelatisierung mit polyvalenten Kationen)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von BIC/FTC/TAF untersucht. Die gleichzeitige Anwendung kann zu einer Abnahme der Plasmakonzentrationen von BIC führen.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, $C_{max}$ , $C_{min}$	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit BIC/FTC/TAF
<b>Antidepressiva</b>		
Sertralin (50 mg Einzeldosis) TAF <sup>6</sup>	TAF: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔  Sertralin: AUC: ↔ $C_{max}$ : ↔  Es sind keine Wechselwirkungen mit BIC und FTC zu erwarten.	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.
<b>Immunsuppressiva</b>		
Ciclosporin (intravenöse oder orale Anwendung)  (P-gp-Inhibition)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von BIC/FTC/TAF untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin (intravenöse oder orale Anwendung) ist ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von BIC und TAF zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin (intravenöse oder orale Anwendung) wird nicht empfohlen. Falls die Kombination erforderlich ist, wird eine klinische und biologische Überwachung, insbesondere der Nierenfunktion, empfohlen.
<b>Opioide</b>		
Methadon	Nicht untersucht. (Hemmung von CYP1A2, 2B6, 2D6 durch einen Metaboliten von BIC kann nicht ausgeschlossen werden).	Vorsicht ist geboten.
<b>Orale Antidiabetika</b>		
Metformin (500 mg zweimal täglich) BIC/FTC/TAF  (Inhibition von OCT2/MATE1)	Metformin: AUC: ↑ 39% $C_{min}$ : ↑ 36% $C_{max}$ : ↔	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist bei gleichzeitiger Anwendung keine Dosisanpassung erforderlich.  Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung sollte aufgrund des erhöhten Risikos für Laktatazidose bei diesen Patienten bei Einleitung einer gleichzeitigen Behandlung von BIC mit Metformin eine engmaschige Überwachung erfolgen. Falls erforderlich, sollte eine Dosisanpassung von Metformin erwogen werden.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten/Möglicher Mechanismus der Wechselwirkung	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit BIC/FTC/TAF
<b>Orale Kontrazeptiva</b>		
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich)/Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich) BIC <sup>1</sup>	Norelgestromin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich) Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich) FTC/TAF <sup>4</sup>	Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>Sedativa/Hypnotika</b>		
Midazolam (2 mg, Sirup zur oralen Einnahme, Einzeldosis) BIC/FTC/TAF	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Dosisanpassung ist bei gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.
<p>1: Diese Studie wurde mit BIC 75 mg als Einzeldosis durchgeführt.</p> <p>2: Diese Studie wurde mit BIC/FTC/TAF 75/200/25 mg einmal täglich durchgeführt.</p> <p>3: Studie, durchgeführt mit zusätzlichen 100 mg Voxilaprevir, um eine bei HCV-infizierten-Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.</p> <p>4: Diese Studie wurde mit FTC/TAF 200/25 mg einmal täglich durchgeführt.</p> <p>5: Das stärkste Antazidum enthielt 80 mg Aluminiumhydroxid, 80 mg Magnesiumhydroxid und 8 mg Simethicon pro ml.</p> <p>6: Diese Studie wurde mit EVG/COBI/FTC/TAF 150/150/200/10 mg einmal täglich durchgeführt.</p> <p>ATV=Atazanavir, AUC=Area under the Curve, BIC=Bictegravir, BCRP=Breast Cancer Resistance Protein, C=Konzentration, COBI=Cobicistat, CYP3A=Cytochrom P450 Isoenzym 3A, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, gp=Glykoprotein, HCV=Hepatitis-C-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, MATE=Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter, OCT=Organischer Kationentransporter, TAF=Tenofoviralfenamid, UGT=Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase</p>		

Die Ergebnisse von Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit BIC/FTC/TAF bzw. den Wirkstoffen von BIC/FTC/TAF lassen keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen bei der Kombination von BIC/FTC/TAF mit den folgenden Arzneimitteln erwarten: Amlodipin, Atorvastatin, Buprenorphin, Drospirenon, Famciclovir, Famotidin, Fluticason, Naloxon, Norbuprenorphin, Omeprazol oder Rosuvastatin.

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

#### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von BIC oder TAF bei Schwangeren

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

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von FTC in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit BIC und TAF, getrennt voneinander verabreicht, ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft oder fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

BIC/FTC/TAF 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 BIC oder TAF in die Muttermilch übergehen. FTC geht in die Muttermilch über. In tierexperimentellen Studien wurde BIC im Plasma von gesäugten Rattenjungen nachgewiesen, was wahrscheinlich auf vorhandenes BIC in der Milch zurückzuführen ist; es wurden keine Auswirkungen bei den Rattenjungen beobachtet. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass TFV in die Muttermilch übergeht.

Es gibt keine ausreichenden Informationen über die Auswirkungen der Wirkstoffe von BIC/FTC/TAF auf Neugeborene/Kleinkinder, deshalb sollte BIC/FTC/TAF in der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

### ***Fertilität***

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von BIC/FTC/TAF auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierstudien haben keine Auswirkungen von BIC, FTC oder TAF auf das Paarungsverhalten und die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung der Wirkstoffe von BIC/FTC/TAF über Schwindelgefühl berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

### **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 BIC/FTC/TAF umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit BIC/FTC/TAF. Da BIC hochgradig an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in deutlichem Maße eliminiert wird. 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 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 BIC/FTC/TAF 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.*

Zu den wichtigen Risiken und fehlenden Informationen sind im Risk-Management-Plan folgende Maßnahmen zur Risikominimierung und zu zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten beschrieben [2].

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung und zu zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Wichtiges potentielles Risiko</b>		
Suizidgedanken/Selbstmordversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischen Krankheiten	Routinemäßige Risiko-Kommunikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>Gebrauchsinformation Abschnitt 4</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Studie GS-US-380-1489 – Studie zur Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit, die BIC/FTC/TAF mit ABC/DTG/3TC vergleicht: Zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von BIC/FTC/TAF und ABC/DTG/3TC bei HIV-infizierten, nicht-ART-vorbehandelten Erwachsenen über 144 Wochen.</li> <li>Studie GS-US-380-1490 – Studie zur Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit, die BIC/FTC/TAF mit DTG + FTC/TAF vergleicht: Zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von BIC/FTC/TAF und DTG + FTC/TAF bei HIV-infizierten, nicht-ART-vorbehandelten Erwachsenen über 144 Wochen.</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten
<b>Fehlende Informationen</b>		
Informationen zur Langzeit-Sicherheit	Keine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Studie GS-US-380-1489 – Studie zur Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit, die BIC/FTC/TAF mit ABC/DTG/3TC vergleicht: Zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von BIC/FTC/TAF und ABC/DTG/3TC bei HIV-infizierten, nicht-ART-vorbehandelten Erwachsenen über 144 Wochen.</li> <li>Studie GS-US-380-1490 – Studie zur Langzeit-Sicherheit und Wirksamkeit, die BIC/FTC/TAF mit DTG + FTC/TAF vergleicht: Zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von BIC/FTC/TAF und DTG + FTC/TAF bei HIV-infizierten, nicht-ART-vorbehandelten Erwachsenen über 144 Wochen.</li> </ul>
Sicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Risiko-Kommunikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation Abschnitt 4.6</li> <li>Gebrauchsinformation Abschnitt 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antiretrovirales Schwangerschaftsregister: Zur Sammlung von Informationen zum Risiko von Geburtsfehlern mit antiretroviralen Arzneimitteln, einschließlich BIC/FTC/TAF, denen schwangere Frauen ausgesetzt sind.</li> </ul>
<small>3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, ART=Antiretrovirale Therapie, BIC=Bictegravir, DTG=Dolutegravir, FTC=Emtricitabin, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, TAF=Tenofoviralfenamid</small>		

Es gibt keine Studien, die Bedingungen zur Genehmigung für das Inverkehrbringen sind oder spezifische Verpflichtungen für BIC/FTC/TAF.

*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 Biktarvy. Stand der Information: Juni 2018.

[2] Gilead. EU Risk Management Plan for Biktarvy® (Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide). 2018.