

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

*Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir-  
disoproxil (Stribild®)*

Gilead Sciences GmbH

### **Modul 3A**

*Zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen  
Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im  
Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht  
antiretroviral vorbehandelt sind*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	29
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	29
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	32
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	32
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	39
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	54
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	60
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	61
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	68
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	68
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	75
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	78
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	89
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	89
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	109
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	109
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	110
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	111
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	111

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Alle für die Behandlung nicht-vorbehandelter HIV-1-infizierter Patienten zugelassenen Substanzen und Substanzkombinationen .....	14
Tabelle 3-2: Synoptische Evidenz-Übersicht .....	19
Tabelle 3-3: Übersicht über die in den relevanten Leitlinien empfohlenen Substanzen.....	24
Tabelle 3-4: Übersicht über die mit großer Übereinstimmung empfohlenen Substanzen .....	25
Tabelle 3-5: Regime der Initialtherapie (Regime mit >2% Verordnungsanteil in der Initialtherapie) .....	26
Tabelle 3-6: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression .....	34
Tabelle 3-7: Klinische und Laborkategorien der CDC-Klassifikation zur Stadieneinteilung der HIV-Erkrankung .....	35
Tabelle 3-8: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von Aids vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion .....	35
Tabelle 3-9: Empfehlungen zur Initialtherapie .....	36
Tabelle 3-10: Zugelassene Arzneimittel für die antiretrovirale Initialtherapie.....	43
Tabelle 3-11: In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien für die Initialtherapie bevorzugt empfohlene Arzneimittel.....	45
Tabelle 3-12: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil bzw. Atazanavir/r + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil.....	53
Tabelle 3-13: Prävalenz von HIV/Aids in Deutschland.....	55
Tabelle 3-14: Inzidenz von HIV/Aids in Deutschland.....	56
Tabelle 3-15: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten in Deutschland.....	57
Tabelle 3-16: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2011 bis 2017.....	58
Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	59
Tabelle 3-18: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	60
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	60
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	70
Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	71
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	76
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	77
Tabelle 3-26: 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) .....	78
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	79
Tabelle 3-28: Reduktion der Patientenpopulation durch Kontraindikationen, Primärresistenzen und Therapieabbrüche .....	85

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion bei Erwachsenen.....	33
Abbildung 2: Dauerhaftigkeit (Persistenz) einer Initialtherapie als Funktion der Dosierungskomplexität.....	47
Abbildung 3: Forestplot des Effekts einer Einmal- im Vergleich zu einer Zweimal-Gabe auf die Adhärenzrate .....	48
Abbildung 4: Nicht-Adhärenz bei verschiedenen antiretroviralen Therapien .....	49

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AEP	Apothekeneinkaufspreis
Aids	Acquired immune deficiency syndrome
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ART	Antiretrovirale Therapie
ATV	Atazanavir
AVP-B	Apothekenabgabepreis (brutto)
AVP-N	Apothekenabgabepreis (netto)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZT	Azidothymidin
BHIVA	British HIV Association
BID	Zweimal täglich
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (als Einheit der CD4-Zellzahl wird Zellen/ $\mu$ L oder Zellen/ $\text{mm}^3$ als Äquivalent verwendet)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMV	Zytomegalie-Virus
COBI	Cobicistat
D:A:D	Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs
d4T	Stavudin
DDD	Defined Daily Dose
ddI	Didanosin
DHHS	Department of Health and Human Services
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DRV	Darunavir
EACS	European AIDS Clinical Society

EFV	Efavirenz
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FDA	Food and Drug Administration
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HMG-CoA Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HIV-1	Humaner Immundefizienz-Virus Typ 1
HLA	Humanes Leukozytenantigen-System
HTA	Health Technology Assessment
IAS-USA	International Antiviral Society-USA
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor (alternative Abkürzungen, z. B. in Leitlinien: InSTI, INSTI, ITI)
INR	Internationale Normalisierte Ratio
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LPV	Lopinavir
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
OTC	Over-the-counter
P-GP	p-Glykoprotein
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie

PI	Protease-Inhibitor
PDE-5-Hemmer	Phosphodiesterase-5-Hemmer
QD	Täglich
RAL	Raltegravir
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SQV	Saquinavir
STR	Single-Tablet-Regime
TDF	Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
TLOVR	Time to Loss of Virological Response
UGT	UDP-Glucuronosyl-Transferasen
vs.	Versus
VL	Viruslast
WiDO	Wissenschaftlichen Instituts der AOK
ZDV	Zidovudin (Azidothymidin)
ZNS	Zentrales Nervensystem

### 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. 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.*

Die fixe Dosiskombination der Wirkstoffe Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Stribild®) ist zugelassen zur „Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind.“

Grundsätzlich unterscheidet man in der antiretroviralen Therapie zwei Patientenpopulationen:

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

Die finale Indikation von EVG/COBI/FTC/TDF umfasst zwei Populationen: Patienten, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind und eine Population von Patienten, die ausschließlich durch das Fehlen von Resistenz-assoziierten Mutationen gegen einen der drei antiretroviralen

Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF definiert ist. Da von der Europäischen Zulassungsbehörde keinerlei Einschränkung hinsichtlich des Behandlungsstatus vorgenommen wurde, umfasst diese Indikation neben den nicht-vorbehandelten somit auch vorbehandelte Patienten, sofern diese keine Resistenz-assoziierten Mutationen aufweisen.

Das vorliegende Dokument (Modul 3A) bezieht sich auf die Behandlung der Infektion mit HIV-1 bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind. Die Patientenpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten ( $\geq 18$  Jahre) umfasst auch die **nicht-vorbehandelten** Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind. Der nicht-vorbehandelte Anteil der Gesamt-Population der Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, ist somit durch die Gesamt-Population der nicht-vorbehandelten Patienten abgedeckt.

Die Population der **vorbehandelten** Patienten ( $\geq 18$  Jahre), bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, wird in Modul 3B untersucht.

Es werden folgende Wirkstoffkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapien herangezogen:

- Efavirenz [EFV] + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil [FTC/TDF]
- Atazanavir, geboostert mit Ritonavir [ATV/r] + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil [FTC/TDF]
- Raltegravir [RAL] + Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil [FTC/TDF]

### 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 05.02.2013 (Beratungsanforderung 2012-B-063) wurden für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF folgende zweckmäßige Vergleichstherapien für das Anwendungsgebiet „Behandlung der Infektion mit HIV-1 bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind“ festgelegt [1]:

- 2 nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil oder Abacavir + Lamivudin) + Efavirenz

Die von Gilead Sciences vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie umfasste [2]:

- 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) + 1 nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) (Efavirenz) UND
- 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) + 1 Protease-Inhibitor (PI) (Atazanavir oder Darunavir, jeweils geboostert mit Ritonavir) UND
- 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) + 1 Integrase-Inhibitor (INI) (Raltegravir)

Damit entspricht die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie einer der drei Substanzkombinationen, die von Gilead in den zum Beratungsgespräch vorgelegten Unterlagen vorgeschlagen wurden. Die entsprechenden Daten zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie werden in Modul 4A vorgelegt; die Daten zu den weiteren zweckmäßigen Vergleichstherapien finden sich in Modul 5 (siehe unten).

*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.*

Zusätzlich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie werden von Gilead für die fixe Dosiskombination EVG/COBI/FTC/TDF 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten weitere zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen und dargestellt. Entsprechung der Information zur Prüfung auf formale Vollständigkeit [3] und der am 29. Mai 2013 durchgeführten Beratung wurden die Daten-Analysen in das Modul 5 transferiert [4, 5] – ungeachtet dessen bleibt Gilead Sciences bei der Auffassung, dass auch die beiden folgenden Therapieregime als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen sind:

- 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) + 1 PI (Atazanavir, geboostert mit Ritonavir) UND
- 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) + 1 INI (Raltegravir)

Zusammenfassend werden vom pharmazeutischen Unternehmer folgende Wirkstoffkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapien für das oben genannte Anwendungsgebiet herangezogen:

- 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) + 1 NNRTI (Efavirenz) (Modul 4A) sowie zusätzlich
- 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) + 1 PI (Atazanavir, geboostert mit Ritonavir) (Modul 5) und
- 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) + 1 INI (Raltegravir) (Modul 5)

## Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie	
<b>Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil</b> <b>Finale Indikation:</b> Stribild® wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die entweder nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.	
<b>Relevante Indikation für die im vorliegenden Modul 3A dargestellte Patientenpopulation:</b> Stribild® wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind [...].	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO	
1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<p><i>Siehe unten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Therapieoptionen im Anwendungsgebiet</li> <li>– Tabelle 3-1: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet</li> </ul> <p><b>Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abacavir</li> <li>• Abacavir/ Lamivudin</li> <li>• Didanosin</li> <li>• Emtricitabin</li> <li>• Lamivudin</li> <li>• Stavudin</li> <li>• Tenofoviridisoproxil</li> <li>• Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin</li> <li>• Zidovudin</li> <li>• Zidovudin/ Lamivudin</li> <li>• Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir</li> </ul> <p><b>Nicht-Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efavirenz</li> <li>• Nevirapin</li> </ul> <p><b>Protease-Inhibitoren (PI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atazanavir</li> <li>• Darunavir</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fosamprenavir</li> <li>• Indinavir</li> <li>• Lopinavir/ Ritonavir</li> <li>• Ritonavir</li> <li>• Saquinavir</li> </ul> <p><b>Integrase-Inhibitoren (INI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raltegravir</li> </ul>
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Frage kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenkasse (GKV) erbringbar sein.	Nicht angezeigt
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittel-Anwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlung herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen bereits festgestellt ist	<p>In den abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu der Wirkstoffkombination Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera<sup>®</sup>) und dem Einzelwirkstoff Rilpivirin (Edurant<sup>®</sup>) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 05. Juli 2012 jeweils einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die derzeitige Zulassung der beiden bewerteten Präparate ist limitiert auf Patienten mit einer Ausgangsviruslast von &lt;100.000 RNA-Kopien/mL. Damit weichen die Zulassungen von der hier relevanten Zulassungspopulation für EVG/COBI/FTC/TDF ab und sowohl Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil als auch Rilpivirin allein können als zweckmäßige Vergleichstherapien nicht herangezogen werden.</p>
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<p><i>Siehe unten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis</i></li> <li>– <i>Tabelle 3-2: Synoptische Evidenz-Übersicht</i></li> <li>– <i>Tabelle 3-3: Übersicht über die in den relevanten Leitlinien empfohlenen Substanzen</i></li> </ul>
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Nicht angezeigt.
[...] vorzugsweise eine Therapie [...], die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<p><i>Siehe unten</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Praktische Anwendung: Klinische Praxis in Deutschland</i></li> </ul>

### ***Therapieoptionen im Anwendungsgebiet***

Tabelle 3-1 umfasst alle Produkte und Substanzen, die heute zur Behandlung von HIV-1-Infektionen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten zugelassen und im deutschen Markt verfügbar sind.

Tabelle 3-1: Alle für die Behandlung nicht-vorbehandelter HIV-1-infizierter Patienten zugelassenen Substanzen und Substanzkombinationen

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
<b>Zu prüfendes Arzneimittel</b>	
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	<p><b>Stribild® wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.</b></p> <p><b>Relevante Indikation zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Modul 3A:</b></p> <p><b>Zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind [...]</b></p>
<b>Substanzklasse: Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>	
Abacavir J05AF06 (Ziagen®) [6]	<p>Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). [...]</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten [...]. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.</p>
Abacavir/ Lamivudin J05AR02 (Kivexa®) [7]	<p>[...] Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten [...]. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist. [...]</p>
Didanosin J05AF02 (Videx®) [8]	<p>VIDEX ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten.</p>
Emtricitabin J05AF09 (Emtriva®) [9]	<p>Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet. [...]</p>
Lamivudin J05AF05 (Epivir®) [10]	<p>Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.</p>

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
Stavudin J05AF04 (Zerit <sup>®</sup> ) [11]	Zerit ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Zerit sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden. [...]
Tenofoviridisoproxil J05AF07 (Viread <sup>®</sup> ) [12]	Viread wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. [...]
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin J05AR03 (Truvada <sup>®</sup> ) [13]	Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. [...]
Zidovudin J05AF01 (Retrovir <sup>®</sup> ) [14]	Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV-Infektion bei Neugeborenen.
Zidovudin/ Lamivudin J05AR01 (Combivir <sup>®</sup> ) [15]	Combivir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV).
Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir J05AR04 (Trizivir <sup>®</sup> ) [16]	<p>Trizivir ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen. Diese fixe Kombination ersetzt die drei Arzneistoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin, die in gleicher Dosis einzeln angewendet werden. Es wird empfohlen, während der ersten 6 bis 8 Wochen der Behandlung Abacavir, Lamivudin und Zidovudin einzeln anzuwenden. Die Wahl dieser fixen Kombination sollte primär nicht nur auf Überlegungen zur möglichen Adhärenz, sondern hauptsächlich auf Überlegungen zur Wirksamkeit und zum Risiko dieser drei Nukleosidanaloga beruhen.</p> <p>Der Nachweis des Nutzens von Trizivir basiert vor allem auf den Ergebnissen von Studien, die bei antiretroviral nicht-vorbehandelten oder mäßig vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, bei denen die Krankheit noch nicht weit fortgeschritten war. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (&gt;100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen [...].</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten [...]. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist [...].</p>
<b>Substanzklasse: Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b>	
Efavirenz J05AG03 (Sustiva <sup>®</sup> ) [17]	SUSTIVA ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt.

<b>Wirkstoff ATC-Code Handelsname</b>	<b>Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)</b>
Nevirapin J05AG01 (Viramune®) [18]	Viramune ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert. [...]
Nevirapin J05AG01 (Viramune® Retard) [19]	Viramune ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren indiziert. Die Kinder müssen in der Lage sein, die Tabletten zu schlucken. [...]
Rilpivirin J05AG05 (Edurant®)** [20]	EDURANT in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml. [...]
<b>Substanzklasse: Protease-Inhibitoren (PI)</b>	
Atazanavir J05AE08 (Reyataz®)* [21]	REYATAZ Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert. [...]
Darunavir J05AE10 (Prezista®)* [22]	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). [...]
Fosamprenavir J05AE07 (Telzir®)* [23]	Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. [...]
Indinavir J05AE02 (Crixivan®) [24]	CRIXIVAN ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder ab 4 Jahren angezeigt. Bei Jugendlichen und Kindern ist der Nutzen der Therapie mit Indinavir gegen das erhöhte Risiko einer Nephrolithiasis besonders sorgfältig abzuwägen.
Lopinavir/ Ritonavir J05AE06 (Kaletra®) [25]	Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt. [...]
Ritonavir J05AE03 (Norvir®)*** [26]	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.
Saquinavir J05AE01 (Invirase®)* [27]	Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden. SUSTIVA wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von $< 50$ Zellen/mm <sup>3</sup> [...] nicht ausreichend untersucht. [...]
<b>Substanzklasse: Integrase-Hemmer (INI)</b>	
Raltegravir J05AX08 (Isentress®) [28]	ISENTRESS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten. [...]

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
<b>Substanzklassen: Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) + Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b>	
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/ Rilpivirin J05AR08 (Eviplera®)** [29]	Eviplera wird zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA Kopien/ ml angewendet. [...]

\* zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir®)

\*\* zugelassen nur bei Patienten mit Ausgangsviruslast  $< 100.000$  RNA-Kopien/mL

\*\*\* Einsatz ausschließlich als pharmakologischer Booster

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis in der antiretroviralen Initialtherapie besteht aus der Kombination von zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI mit einer 3. Substanz entweder aus der Substanzklasse der NNRTI oder der PI oder der INI (3. Partner).

Bei der Zusammenstellung des Initialregimes sind grundsätzlich folgende Faktoren zu beachten:

- **Substanzklasse & Substanz** (Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil, potentielle Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, pharmakokinetisches Profil, potentielle additive Toxizitäten)
- **Virus** (virologischer und immunologischer Status, vorliegende Resistenzen, Korezeptor-Tropismus)
- **Anamnese** (Komorbiditäten, HLA-B\*5701-Typisierung, Schwangerschaft und/oder Kinderwunsch)

Darüber hinaus werden Aspekte der Adhärenz und die individuelle Situation des Patienten (persönliche, berufliche und psychische Faktoren) berücksichtigt.

Sowohl die Substanzklassen als auch die verschiedenen Substanzen bzw. NRTI-Backbones weisen im Hinblick auf Wirksamkeit, Resistenzprofil und Verträglichkeit zum Teil deutliche Unterschiede auf. Weder die Substanzklassen noch die verschiedenen Substanzen innerhalb einer Substanzklasse sind vollständig austauschbar - das bedeutet, dass sie nicht generell alternativ eingesetzt werden können.

### Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis

Die Definition des allgemeinen Stands der medizinischen Erkenntnis lässt sich aus der gültigen Rechtsprechung ableiten (Bundessozialgericht-Urteil: B 1 KR 4/98 R, 16. Juni 1999):

- Der Erfolg der Therapie muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und der Wirksamkeit der Methode ablesen lassen (anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis).
- Die Therapie muss von der großen Mehrheit der einschlägigen Fachkreise (Ärzte und Wissenschaftler) befürwortet werden und über ihre Zweckmäßigkeit muss bei der gleichen Gruppe Konsens bestehen. Die Therapie muss sich in der Praxis breit bewährt haben (allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis).

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Behandlung der HIV-1-Infektion von antiretroviral nicht-vorbehandelten Erwachsenen“ durchgeführt (siehe Abschnitt 3.1.3). Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library, NHS CRD-Datenbanken, MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC und TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2012 eingeschränkt.

Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

### **Evidenz-Übersicht**

Die Recherche ergab nach Entfernung von Dubletten und Ausschluss nicht relevanter Treffer 225 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 10 Quellen eingeschlossen. Ergänzend wurde neben der Suche im Internet durch eine weitere Handrecherche zwei zusätzliche Hinweise (1 Review, 1 Meta-Analyse) identifiziert und eingeschlossen. Ebenfalls ergänzend wurden 5 Leitlinien identifiziert und eingeschlossen, die nach dem Jahr 2010 in einem für den deutschen Versorgungskontext relevanten Land mit dem Evidenzgrad S2 oder S3 veröffentlicht wurden; aufgrund ihrer Relevanz im europäischen Kontext wurde hier auch die nicht-evidenzbasierte Leitlinie der European AIDS Clinical Society (EACS) berücksichtigt. Die Dependancen von Gilead in den einzelnen Ländern wurden hierzu direkt kontaktiert, um die aktuell gültigen Leitlinien zu beziehen, soweit verfügbar.

Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in den folgenden Tabellen zusammengefasst werden.

**Literaturrecherche**

Tabelle 3-2: Synoptische Evidenz-Übersicht

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<b>Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte</b>	
<p>Bartlett JA et al. <i>An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults.</i> AIDS 2006;20:2051-2064 [30]</p>	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematischer Review zum Vergleich von Initialtherapien bestehend aus 3 Substanzen bei antiretroviral nicht-vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten. Gesucht wurden Übersichtsartikel, in denen eine Kombinationstherapie aus 2 NRTI in Kombination mit einem ungeboosterten PI (PI) oder einem NNRTI oder einem dritten NRTI oder einem geboosterten PI (PI/r) untersucht und folgende Endpunkte berichtet wurden: Anzahl Patienten mit &lt;400 und &lt;50 RNA-Kopien/mL sowie CD4-Zellzahl; eingeschlossen wurden 53 Studien mit 14.264 Patienten unter 40 verschiedenen Regimen in 90 Behandlungsräumen.</li> <li>• Antiretrovirale Therapie mit 3 Substanzen führt zu potenter Suppression der Plasma-Viruslast unter die Nachweisgrenze mit den entsprechenden immunologischen Verbesserungen und dem verlängertem Überleben bei vielen behandelten Personen.</li> <li>• Die publizierte Evidenz stellt die Basis der Empfehlungen spezifischer Kombinationen in den Leitlinien dar – dessen ungeachtet können aufgrund der Vielzahl an Substanzen und deren Kombinationen offensichtlich nicht alle Substanzkombinationen direkt miteinander verglichen werden.</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insgesamt lagen 55% der Patienten zu Woche 48 unter der Nachweisgrenze von &lt;50 RNA-Kopien/mL. Dieser Anteil stieg mit fortschreitendem Publikationsdatum (vor 1998: 41%, 1999–2000: 50%, 2001-2002: 56%, 2003-2004: 64%)</li> <li>• Nicht adjustierter paarweiser Vergleiche der Ergebnisse (W48) <ul style="list-style-type: none"> <li>– % Patienten &lt;50 Kopien/mL unter NNRTI (64%) und PI/r (64%) war signifikant größer als bei Patienten unter einem dritten NRTI (54%) oder nicht geboosterten PI (43%) – jeweils in Kombination mit einem NRTI-Backbone</li> <li>– Anstieg CD4-Zellzahl war unter PI/r (+200 Zellen/<math>\mu</math>L) signifikant größer als unter PI (+179 Zellen/<math>\mu</math>L), NNRTI (+173 Zellen/<math>\mu</math>L) und NRTI (+161 Zellen/<math>\mu</math>L)</li> </ul> </li> </ul> <p>Schlussfolgerung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Über 48 Wochen zeigen NNRTI- und PI/r- basierte Regime eine überlegene Virussuppression im Vergleich zu PI-basierten Regimen oder Regimen aus 3 NRTI. Dieses Ergebnis stützt die Empfehlungen vorhandener Leitlinien hinsichtlich der Wahl des Initialregimes.</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung																					
<p>Bartlett JA et al. <i>Comparative efficacy of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in combination with efavirenz: results of a systematic overview. HIV clinical trials. HIV Clin Trials</i> 2007;8(4):221-226 [31]</p>	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematischer Review von klinischen Studien zur Initialtherapie bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten. Eingeschlossen wurden Studien mit EFV-basierten Regimen, die Daten zur Time to Loss of Virological Response (TLOVR) zu Woche 48 berichteten, und verschiedene NRTI-Backbones miteinander verglichen; eingeschlossen wurden 7 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit 3.807 Patienten.</li> <li>• Die antiretrovirale Kombinationstherapie führt zu einer dramatischen Suppression der Viruslast (VL), immunologischer Rekonstitution und verbessert das klinische Outcome inklusive des Überlebens. Empfohlene ART-Regime beinhalten 3 antiretrovirale Substanzen – in der Regel 2 NRTI in Kombination mit einem 3. Partner aus der Klasse der NNRTI oder PI/r. Die relative Wirksamkeit des 3. Partners in einem Therapieregime wurde in zahlreichen Studien bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten untersucht. Allerdings kann auch die NRTI-Komponente die Wirksamkeit beeinflussen.</li> </ul> <p>Ergebnisse &amp; Schlussfolgerung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Vergleich zu anderen NRTI-Backbones führten Kombinationen aus TDF+3TC oder FTC zu einem verbesserten virologischen Ansprechen:</li> </ul> <table border="1" data-bbox="523 875 1259 1261"> <thead> <tr> <th>% Patienten mit VL &lt;50 RNA-Kopien/mL</th> <th>TLOVR</th> <th>ITT:M=F</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TDF+FTC</td> <td>80%</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>TDF+3TC</td> <td>76%</td> <td>76%</td> </tr> <tr> <td>d4T+3TC</td> <td>79%</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>ddI+FTC</td> <td>78%</td> <td>78%</td> </tr> <tr> <td>AZT+3TC</td> <td>61-70%</td> <td>59-70%</td> </tr> <tr> <td>ABC+3TC</td> <td>64-69%</td> <td>66-70%</td> </tr> </tbody> </table>	% Patienten mit VL <50 RNA-Kopien/mL	TLOVR	ITT:M=F	TDF+FTC	80%	80%	TDF+3TC	76%	76%	d4T+3TC	79%	80%	ddI+FTC	78%	78%	AZT+3TC	61-70%	59-70%	ABC+3TC	64-69%	66-70%
% Patienten mit VL <50 RNA-Kopien/mL	TLOVR	ITT:M=F																				
TDF+FTC	80%	80%																				
TDF+3TC	76%	76%																				
d4T+3TC	79%	80%																				
ddI+FTC	78%	78%																				
AZT+3TC	61-70%	59-70%																				
ABC+3TC	64-69%	66-70%																				
<p>Vieira MC et al. <i>Comparative effectiveness of efavirenz, protease inhibitors, and raltegravir-based regimens as first-line treatment for HIV-infected adults: a mixed treatment comparison. HIV Clin Trials</i> 2011;12(4):175-189 [32]</p>	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematischer Review zum Vergleich von Raltegravir (RAL), Efavirenz (EFV) oder Protease-Inhibitoren (PI), jeweils in Kombination mit 2 NRTI, zur antiretroviralen Initialtherapie nicht-vorbehandelter HIV-1-infizierter Patienten. Eingeschlossen wurden 7 RCTs: RAL vs. EFV (2 Studien), LPV/r vs. EFV (1 Studie), ATV/r vs. LPV/r (1 Studie), DRV/r vs. LPV/r (1 Studie), FPV/r vs. LPV/r (1 Studie), FPV/r vs. ATV/r (1 Studie) mit Endpunkten zur Virussuppression und immunologischen Wirksamkeit.</li> </ul> <p>Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virologisches Ansprechen</li> </ul> <table border="1" data-bbox="523 1615 1347 1957"> <thead> <tr> <th></th> <th>Wahrscheinlichkeit, dass eine Therapieoption die wirksamste* ist</th> <th>Kumulative Wahrscheinlichkeit, dass die Therapieoption zu den 3 wirksamsten* gehört</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EFV</td> <td>4,6%</td> <td>82,0%</td> </tr> <tr> <td>ATV/r</td> <td>1,9%</td> <td>27,5%</td> </tr> <tr> <td>LPV/r</td> <td>0,0%</td> <td>1,1%</td> </tr> <tr> <td>FPV/r</td> <td>0,4%</td> <td>12,9%</td> </tr> <tr> <td>DRV/r</td> <td>18,1%</td> <td>81,3%</td> </tr> </tbody> </table>		Wahrscheinlichkeit, dass eine Therapieoption die wirksamste* ist	Kumulative Wahrscheinlichkeit, dass die Therapieoption zu den 3 wirksamsten* gehört	EFV	4,6%	82,0%	ATV/r	1,9%	27,5%	LPV/r	0,0%	1,1%	FPV/r	0,4%	12,9%	DRV/r	18,1%	81,3%			
	Wahrscheinlichkeit, dass eine Therapieoption die wirksamste* ist	Kumulative Wahrscheinlichkeit, dass die Therapieoption zu den 3 wirksamsten* gehört																				
EFV	4,6%	82,0%																				
ATV/r	1,9%	27,5%																				
LPV/r	0,0%	1,1%																				
FPV/r	0,4%	12,9%																				
DRV/r	18,1%	81,3%																				

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung			
	<table border="1" data-bbox="523 277 1347 322"> <tr> <td data-bbox="523 277 644 322">RAL</td> <td data-bbox="644 277 963 322">74,9%</td> <td data-bbox="963 277 1347 322">95,3%</td> </tr> </table> <p data-bbox="523 331 1091 360">*% Patienten mit VL &lt; 50 Kopien/mL zu Woche 48</p> <ul data-bbox="469 371 1401 461" style="list-style-type: none"> <li>• Immunologisches Ansprechen: Die immunologische Verbesserung erscheint am größten mit LPR/r, DRV/r und RAL – allerdings ist die klinische Relevanz der beobachteten Unterschiede unklar.</li> </ul> <p data-bbox="469 472 660 501">Schlussfolgerung:</p> <ul data-bbox="469 512 1401 696" style="list-style-type: none"> <li>• Die Analyse der eingeschlossenen verfügbaren RCTs zeigen, dass die schnellste Virussuppression mit RAL erwartet werden kann, gefolgt von EFV und PI/r (jeweils in Kombination mit 2 NRTI). Über die Zeit erscheint RAL mindestens so gut wie PI- und EFV-basierte Regime. Die immunologische Verbesserung erscheint am größten mit LPV/r, DRV/r und RAL. Allerdings sind aufgrund der geringen Zahl verfügbarer Studien weitere RCTs notwendig.</li> </ul>	RAL	74,9%	95,3%
RAL	74,9%	95,3%		
<p data-bbox="180 712 445 927">Volberding PA, Deeks SG. <i>Antiretroviral therapy and management of HIV infection.</i> Lancet 2010;376(9734):49-62 [33]</p>	<p data-bbox="469 712 580 741">Einleitung:</p> <ul data-bbox="469 752 1401 1039" style="list-style-type: none"> <li>• Narrative Übersichtsarbeit zu antiretroviraler Therapie und dem Management der HIV-Infektion</li> <li>• Für antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten stehen verschiedene gut verträgliche und wirksame Regime zur Verfügung. Unterschiede mit Bezug auf virologische Endpunkte sind gering und bedürfen großer Studien, um sie zu ermitteln. Convenience, Tablettenzahl, Verträglichkeit und Langzeittoxizität stellen heute wesentliche Faktoren bei der Wahl eines geeigneten Regimes dar und die Kunst der modernen Medizin liegt darin, ein effektiv auf die Bedürfnisse und Erwartungen des Patienten zugeschnittenes Regime auszuwählen.</li> </ul> <p data-bbox="469 1050 963 1079">Initialtherapie: Substanzklassen &amp; Substanzen</p> <ul data-bbox="469 1090 1401 1688" style="list-style-type: none"> <li>• <i>Standard-of-Care:</i> Alle derzeit empfohlenen Behandlungsregime enthalten ein Backbone aus 2 NRTI und einem 3. Partner – diese Therapiestrategie zeigt die Entwicklung der letzten 15 Jahre, in der sich der Standard-of-care vom Einsatz eines NRTI über 2 NRTI bis zu einer Kombination aus 2 NRTI in Kombination mit einem 3. Partner entwickelt hat.</li> <li>• <i>Backbone:</i> Der beliebteste NRTI-Backbone ist die Fixkombination TDF/FTC. ABC/3TC liegt ebenfalls als einmal tägliche Fixkombination vor, allerdings sollte vor der Anwendung von ABC auf eine mögliche Hypersensitivitätsreaktion gescreent werden; des Weiteren hat ABC potenzielle kardiovaskuläre Nebenwirkungen und scheint weniger wirksam als TDF zu sein.</li> <li>• <i>3. Partner:</i> Der 3. Partner ist ein Vertreter der Substanzklasse der NNRTI oder der PI/r oder der INI. [...] Innerhalb der PI werden ATV/r, LPV/r und DRV/r am häufigsten eingesetzt, obwohl auch andere wirksame Optionen existieren. Innerhalb der NNRTI ist EFV das am häufigsten verwendete, da es hoch wirksam und in einigen Regionen als Fixkombination mit einmal täglicher Gabe zur Verfügung steht (EFV/FTC/TDF). Primäre Limitationen sind seine kurzzeitige ZNS-Toxizität und seine Teratogenität. NVP kann weniger wirksam und toxischer als EFV sein. Das Interesse an dem Integrase-Inhibitor RAL ist groß, allerdings ist es nur für eine zweimal tägliche Gabe zugelassen.</li> </ul>			
<b>Sonstige Quellen: Ergänzende Hinweise aus Reviews und Meta-Analysen</b>				
<p data-bbox="180 1751 445 1995">Bae et al. <i>Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research.</i> AIDS</p>	<p data-bbox="469 1751 580 1780">Einleitung:</p> <ul data-bbox="469 1792 1401 1995" style="list-style-type: none"> <li>• Review zur <ul data-bbox="517 1832 1401 1995" style="list-style-type: none"> <li>– Kodifizierung der Parameter Persistenz und Adhärenz und Definition der Persistenz als Patienten- oder Regime-Persistenz,</li> <li>– Zusammenfassung der aktuellen Literatur zu den klinischen Folgen suboptimaler Persistenz</li> <li>– Erarbeitung von Methoden zur Messung und Verbesserung der Persistenz</li> </ul> </li> </ul>			

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
2011;25(3):279-90 [34]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistenz ist definiert als die Dauer einer pharmakologischen Behandlung von Therapiebeginn bis Therapieende, bzw. -veränderung (distinkt von der Definition der Adhärenz, die beschreibt, inwieweit der Patient sich an vorgegebene Einnahme-Modalitäten hält), gemessen in Tagen mit ununterbrochener Therapie. Dieser wichtige, aber nur wenig wahrgenommene Parameter ist für die lebenslang notwendige antiretrovirale Therapie insofern von Bedeutung, als dass er assoziiert ist mit erhöhten Raten virologischen Versagens, der Entwicklung von Resistenzen und erhöhte Morbidität und Mortalität. Zusätzlich können die Frequenz und Dauer nicht-persistenter Episoden eine bessere Vorhersagekraft hinsichtlich des klinischen Outcomes HIV-infizierten Patienten unter einem bestimmten Regime haben, als Adhärenz.</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <p><i>Einfluss der Persistenz auf klinische Outcomes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auch geplante Unterbrechungen der Behandlung für nur wenige Tage führten in verschiedenen klinischen Studien zum Therapieversagen, zum Therapieabbruch oder zur Entwicklung von Resistenzen. Ebenfalls berichtet wurden erhöhte Mortalität und Morbidität.</li> </ul> <p><i>Faktoren, die die Persistenz beeinflussen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Patient:</u> Patientencharakteristika, die die Persistenz verringern können, sind - unter anderem - weibliches Geschlecht, hohe Viruslast, aktiver Drogenmissbrauch, Depression und ein nicht lange zurückliegender Behandlungsbeginn.</li> <li>• <u>Therapie:</u> Die am häufigsten genannten Charakteristika der Medikation, die mit einer geringeren Persistenz verbunden sind, sind Nebenwirkungen und Therapieversagen.</li> <li>• <u>Substanz(klasse):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Insgesamt sind NNRTI-basierte Regime im Vergleich zu PI/r-basierten, Triple-NRTI- oder Dreiklassen-Regimen mit einer höheren Persistenz assoziiert.</li> <li>→ Neuere NRTI wie TDF, 3TC, FTC und ABC verbessern im Vergleich zu AZT, d4T und ddI ebenfalls die Persistenz.</li> <li>→ EFV wurde mit einer höheren Persistenz im Vergleich zu NVP und den Protease-Inhibitoren LPV, SQV und IDV assoziiert.</li> <li>→ In der Klasse der PI war die Wahrscheinlichkeit eines nebenwirkungsbedingten Therapiewechsels für DRV und ATV am geringsten, während LPV, SQV und RTV mit Behandlungsabbruch oder Therapiemodifikation assoziiert waren.</li> <li>→ In einer Studie mit Patienten, die auf TDF/FTC oder ABC/3TC und EFV oder ATV/r randomisiert waren, wurden unter TDF/FTC unabhängig vom 3. Partner geringere Raten virologischen Versagens und eine höhere Persistenz beobachtet.</li> </ul> </li> </ul>
Hill A, Sawyer W. <i>Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in</i>	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meta-Regressionsanalyse nach systematischer Recherche zur Untersuchung des Einflusses des NRTI-Backbones auf die Wirksamkeit einer PI-basierten antiretroviralen Initialtherapie. Eingeschlossen wurden 21 Behandlungsarme mit 5.168 antiretrovirale nicht-vorbehandelten Patienten, in denen TDF/FTC (n=3.399) und ABC/3TC (n=1.769) in Kombination mit PI/r eingesetzt wurde.</li> <li>• Vier PI (ATV/r, DRV/r, FPV/r und SQV/r) haben zu Woche 48 Nicht-Unterlegenheit im Vergleich zu LPV/r gezeigt. In der ARTEMIS-Studie zeigte DRV/r zu Woche 96 Überlegenheit versus LPV/r – dies sowohl in der ITT-Analyse als auch für die virologischen Endpunkte. In der CASTLE-Studie war</li> </ul>

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
<p>5168 patients. HIV Medicine 2009; 10(9):527-35 [35]</p>	<p>die apparente Überlegenheit von ATV/r im Vergleich zu LPV/r das Ergebnis einer höheren Therapieabbruchrate im LPV/r-Arm – ohne Unterschiede in den virologischen Endpunkten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TDF/FTC und ABC/3TC werden häufig in Kombination mit PI/r in der antiretroviralen Initialtherapie eingesetzt. Allerdings ist die Evidenz hinsichtlich ihrer relativen Wirksamkeit zum Teil widersprüchlich: Die Studien ACTG5202 und BICOMBO zeigten eine höhere Wirksamkeit von TDF/FTC, wohingegen die HEAT-Studie keinen Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit beider NRTI-Backbones gezeigt hat.</li> </ul> <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Über alle Studien hinweg war die Virussuppression bei Patienten mit Ausgangsviruslast &lt;100.000 Kopien/mL (77,2%) signifikant größer als bei Patienten mit Ausgangsviruslast &gt;100.000 Kopien/mL (70,9%, p=0,0005).</li> <li>• Für die 10 Studien, in denen sowohl ABC/3TC als auch TDF/FTC eingesetzt wurden, waren die virologischen Ansprechraten signifikant niedriger, wenn ABC/3TC (68,8%; 95%-KI 65,8-71,8) im Vergleich zu TDF/FTC (76,1%; 95%-KI 73,2-79,0) verwendet wurde. Die Assoziation war in einer multivariaten Analyse nach Adjustierung für Ausgangsviruslast und eingesetztem PI statistisch signifikant (p=0,0015).</li> <li>• Bei Patienten mit einer Viruslast &lt;100.000 Kopien/mL war das virologische Ansprechen unter ABC/3TC signifikant geringer als unter TDF/FTC (70,1% vs. 80,6%, p=0,0161) und grenzwertig signifikant geringer bei Patienten mit Ausgangsviruslast &gt;100.000 Kopien/mL (67,5% vs. 71,5%; p=0,0523).</li> </ul> <p>Schlussfolgerung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassend legt diese systematische Meta-Regressionsanalyse den Schluss nahe, dass TDF/FTC in Kombination mit einem PI/r bei der Initialtherapie unabhängig von der Ausgangsviruslast eine höhere virologische Wirksamkeit aufweist als ABC/3TC. Der Grund für den Unterschied bleibt allerdings unklar - dieser könnte durch unterschiedliche Abbruchraten aufgrund von Nebenwirkungen oder Unterschiede in den tatsächlichen virologischen Versagen beeinflusst sein.</li> </ul>

/r=geboostert mit Ritonavir; 3TC=Lamivudin; ABC=Abacavir; ART=Antiretrovirale Therapie; ATV=Atazanavir; AZT=Azidothymidin (Zidovudin); CD4=Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen); KI=Konfidenzintervall; d4T=Stavudin; ddI= Didanosin; DRV=Darunavir; EFV=Efavirenz; FPV= Fosamprenavir; FTC=Emtricitabin; IDV=Indinavir; ITT=Intention-to-Treat; LPV=Lopinavir; INI=Integrase-Inhibitor; NNRTI=nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI=nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP=Nevirapin; PI=Protease-Inhibitor; RAL=Raltegravir; RCT=randomisierte kontrollierte Studien; RTV=Ritonavir; SQV=Saquinavir; TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat; TLOVR=Time to Loss of Virological Response; VL=Viruslast; ZNS=zentrales Nervensystem

**Leitlinien-Empfehlungen**

Tabelle 3-3: Übersicht über die in den relevanten Leitlinien empfohlenen Substanzen

Land Referenz	NRTI	NNRTI	PI	INI
<b>Leitlinien</b>				
<b>Deutschland/ Österreich</b> (2012) Deutsch-Österreichische Leitlinie [36]	<b>TDF/FTC</b> ABC/3TC	<b>EFV</b> NVP RPV	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b> FPV/r LPV/r	<b>RAL</b>
<b>Niederlande</b> (2012) Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB) [37]	<b>TDF/FTC</b>	<b>EFV</b>	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b>	
<b>USA</b> (2012) International Antiviral Society- USA (IAS-USA) [38]	<b>TDF/FTC</b> ABC/3TC	<b>EFV</b>	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b>	<b>RAL</b>
<b>USA</b> (2012) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents des DHHS [39]	<b>TDF/FTC</b>	<b>EFV</b>	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b>	<b>RAL</b>
<b>USA</b> (2012) New York State Department of Health [40]	<b>TDF/FTC</b> TDF/3TC	<b>EFV</b>	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b> FPV/r	<b>RAL</b>
<b>Australien</b> (2012) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents [41]	<b>TDF/FTC</b>	<b>EFV</b>	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b>	<b>RAL</b>
<b>Sonstige Leitlinien mit relevanten Hinweisen zu möglichen Komparatoren</b>				
<b>Großbritannien</b> (2012) British HIV Association (BHIVA) [42]	<b>TDF/FTC</b>	<b>EFV</b>	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b>	<b>RAL</b>
<b>Spanien</b> (2012) Documento de consenso de Gesida y PNS sobre el tratamiento antirretroviral del adulto [43]	<b>TDF/FTC</b> ABC/3TC	<b>EFV</b> NVP	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b> LPV/r	<b>RAL</b>
<b>Frankreich</b> (2010) Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH [44]	<b>TDF/FTC</b> ABC/3TC	<b>EFV</b> NVP	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b> LPV/r	
<b>Italien</b> (2011) Antinori et al. [45]	<b>TDF/FTC</b> TDF+3TC ABC/3TC	<b>EFV</b> NVP	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b> LPV/r	<b>RAL</b>

Land Referenz	NRTI	NNRTI	PI	INI
<b>Europa</b> (2012) European Aids Clinical Society (EACS) [46]	<b>TDF/FTC</b> ABC/3TC	<b>EFV</b> NVP RPV	<b>ATV/r</b> <b>DRV/r</b> LPV/r	<b>RAL</b>

Anmerkung: „/“ bedeutet eine Fixkombination mehrerer Wirkstoffe in einer Tablette, z. B. Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin = Truvada®; in den Leitlinien übereinstimmend empfohlene Substanzen sind **fett** gedruckt.

/r=geboostert mit Ritonavir; 3TC=Lamivudin; ABC=Abacavir; ATV=Atazanavir; DHHS= Department of Health and Human Services; DRV=Darunavir; EFV=Efavirenz; FPV= Fosamprenavir; FTC=Emtricitabin; LPV=Lopinavir; INI=Integrase-Inhibitor; NNRTI=nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI=nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP=Nevirapin; PI=Protease-Inhibitor; RAL=Raltegravir; RPV=Rilpivirin; TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat

Zur französischen Leitlinie ist anzumerken, dass die geplante und notwendige Aktualisierung aufgrund einer in Frankreich aktuell geführten generellen Leitlinien-Diskussion noch nicht durchgeführt wurde; es ist davon auszugehen, dass die Aktualisierung vermutlich in 2013 erfolgt.

Es gibt keine nationale Schweizer Therapie-Leitlinie.

Der in allen dargestellten Leitlinien übereinstimmend empfohlene Standard-of-Care in der HIV-Therapie ist eine **Substanzklassen-Kombination** von zwei NRTI mit einem 3. Partner aus der Klasse der NNRTI oder PI oder INI. Hinsichtlich der Empfehlung der Einzelsubstanzen aus den verschiedenen Klassen gibt es marginale Unterschiede. Die Voraussetzung für die Feststellung eines tatsächlich **allgemein** anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnis entsprechend der oben gegebenen Definition (siehe „Praktische Anwendung: Klinische Praxis in Deutschland“) ist der **Konsens** innerhalb der nationalen und internationalen HIV-Fachkreise (Wissenschaftler und Ärzte), insofern sind die Substanzen zu berücksichtigen, bei denen eine große Übereinstimmung besteht.

Diese werden zusammenfassend in Tabelle 3-4 aufgeführt - die verschiedenen Substanzen bzw. Substanzkombinationen werden weder priorisiert noch in eine Rangfolge gesetzt; sie werden als gleichberechtigt bewertet:

Tabelle 3-4: Übersicht über die mit großer Übereinstimmung empfohlenen Substanzen

<b>NRTI- Backbone</b>	• TDF/FTC (Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin)	+	<b>NNRTI</b>	• EFV (Efavirenz)
			<b>PI</b>	• DRV/r (Darunavir/r) • ATV/r (Atazanavir/r)
			<b>INI</b>	• RAL (Raltegravir)

Die Aufnahme der Substanzen bzw. Regimes in die Empfehlung beruht auf dem Stand der heutigen klinisch-wissenschaftlichen Evidenz; die Therapieentscheidung für eine bestimmte Kombination der empfohlenen Substanzen basiert auf virus- und substanzspezifischen sowie anamnestischen Gesichtspunkten.

### Praktische Anwendung: Klinische Praxis in Deutschland

Die klinische Praxis spiegelt sowohl die klinische Evidenz als auch die daraus resultierenden Leitlinien deutlich wider: Die in der klinischen Praxis in der Initialtherapie eingesetzten Regime bestehen aus der Kombination von zwei NRTI mit einer Substanz entweder aus der Klasse der NNRTI oder der PI oder der INI.

Das Verordnungsverhalten zeigt deutlich, dass nicht nur jede empfohlene Substanzklasse, sondern auch jedes empfohlene Regime eine hohe Relevanz in der initialen HIV-Therapie hat: die Verordnungsanteile sind nahezu gleichmäßig verteilt. Ein einziger Standard kann somit auch aus Marktsicht nicht definiert werden.

Folgende Therapie-Regime werden in der Initialtherapie eingesetzt (Tabelle 3-5):

Tabelle 3-5: Regime der Initialtherapie (Regime mit >2% Verordnungsanteil in der Initialtherapie)

Substanzklasse (3. Partner)	Substanzen	Produkte	Anteil
NNRTI (37%)	TDF, FTC, RPV	Eviplera <sup>®</sup>	12%
	TDF, FTC, EFV	Truvada <sup>®</sup> + Sustiva <sup>®</sup>	4%
		Atripla <sup>®</sup>	13%
	TDF, FTC, NVP	Truvada <sup>®</sup> + Viramune <sup>®</sup>	8%
PI (24%)	TDF, FTC, DRV/r	Truvada <sup>®</sup> + Prezista <sup>®</sup> + Norvir <sup>®</sup>	11%
	TDF, FTC, LPV/r	Truvada <sup>®</sup> + Kaletra <sup>®</sup>	6%
	TDF, FTC, ATV/r	Truvada <sup>®</sup> + Reyataz <sup>®</sup> + Norvir <sup>®</sup>	7%
INI (8%)	TDF, FTC, RAL	Truvada <sup>®</sup> + Isentress <sup>®</sup>	8%

Quelle: IMS LRX – Tracker Q4-2012 (basierend auf GKV-Verordnungen)

Alle Substanzen in den hier aufgeführten Regimen sind in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien [36] bevorzugt empfohlen.

#### ***NRTI-Backbone***

Entsprechend der klinischen Evidenz und der Leitlinien ist der Backbone in allen aufgeführten Regimen Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin.

Die neben Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Fixkombination Abacavir/Lamivudin wird nur unter bestimmten Bedingungen eingesetzt: Die eingeschränkte Empfehlung in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien [36] und die entsprechend untergeordnete klinische Bedeutung ist begründet in den zahlreichen medizinischen Caveats hinsichtlich der vergleichsweise geringeren Wirksamkeit (vor allem bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von  $\geq 100.000$  RNA-Kopien/mL), eines potentiell erhöhten kardiovaskulären Risikos sowie einer potentiell lebensbedrohlichen Hypersensitivitätsreaktion bei HLA-B\*5701-positiven Patienten [7].

### 3. Partner

Die empfohlenen Substanzklassen werden gleichermaßen eingesetzt: Unter den drei häufigsten Regimen findet sich ein NNRTI-basiertes (13%), ein PI-basiertes (11%) und ein INI-basiertes (8%) Regime. Ein Substanzklassen-Standard existiert nicht.

Anders als in anderen Leitlinien werden in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien zusätzlich noch der NNRTI Nevirapin sowie die geboosterten PI Lopinavir und Fosamprenavir empfohlen [36]. Zu beachten sind dabei allerdings verschiedene medizinische Caveats, die die Empfehlung einschränken: Diese beinhalten bei Nevirapin eine Limitierung der initialen CD4-Zellzahl (<250 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> für Frauen, bzw. <400 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> für Männer) und die verträglichkeitsbedingte Notwendigkeit einer über 14 Tage einzuschleichenden Therapie. Für Lopinavir/r gibt es Caveats hinsichtlich des ungünstigen Nebenwirkungsprofils und eines erhöhten kardiovaskulären Risikos - Lopinavir/r findet in den Empfehlungen nur noch aufgrund der Langzeiterfahrungen einen Platz. Der in Deutschland ebenfalls empfohlene PI Fosamprenavir hat keine Bedeutung in der Initialtherapie - vor allem, da die Substanz keine Vorteile aufweist und es auch keine aktuellen klinischen Vergleichsstudien zu neueren 3. Partnern gibt [36].

Zusammengefasst bestätigen die Daten die vorliegende Evidenz und die Leitlinien: Die häufigsten verwendeten Initialregime bestehen aus dem NRTI-Backbone Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin in Kombination mit einem NNRTI oder einem PI oder einem INI.

### Zusammenfassung

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis definiert sich aus der klinischen Evidenz, der konsentierten Befürwortung durch einschlägige Fachkreise (Leitlinien) und dem breiten klinischen Einsatz. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis ist somit die Substanzklassen-Kombination aus zwei NRTI + 3. Partner; dieser umfasst die Substanzklassen-Kombination aus zwei NRTI + NNRTI **und** zwei NRTI + PI **und** zwei NRTI + INI.

1. *Literatur-Recherche:* Der Standard-of-Care ist eine **Substanzklassen-Kombination** von zwei NRTI mit einem NNRTI oder einem PI oder einem INI - die Substanzklassen sind als gleichberechtigt und nicht alternativ anzusehen. Bei den NRTI-Backbones zeigen sich virologische und verträglichkeitsbedingte Vorteile für TDF/FTC im Vergleich zu anderen Backbones. Bei den PI zeigen DRV/r und ATV/r bessere Ergebnisse versus andere verfügbare PI, analog EFV in der Klasse der NNRTI.
2. *Leitlinien:* Der in allen entsprechenden Leitlinien empfohlene Standard-of-Care in der HIV-Therapie ist eine **Substanzklassen-Kombination** von zwei NRTI mit einem 3. Partner aus der Klasse der NNRTI oder PI oder INI. Die verschiedenen Substanzklassen, bzw. Substanzen und ihre -kombinationen werden weder priorisiert noch in eine Rangfolge gesetzt; sie werden als gleichberechtigt bewertet und empfohlen. Übereinstimmend empfohlen werden:

<b>NRTI-Backbone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>TDF/FTC (Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin)</li> </ul>	+	<b>NNRTI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EFV (Efavirenz)</li> </ul>
			<b>PI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DRV/r (Darunavir/r)</li> <li>ATV/r (Atazanavir/r)</li> </ul>
			<b>INI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RAL (Raltegravir)</li> </ul>

3. *Klinische Praxis:* Auch hier zeigt sich, dass die Kombination eines NRTI-Backbones mit einem 3. Partner aus einer der drei Klassen (NNRTI oder PI oder INI) den Therapiestandard darstellt, nicht jedoch eine spezifische Klasse oder eine spezielle Substanzkombination. Die verschiedenen Substanzklassen werden entsprechend der Evidenz und Leitlinien-Empfehlung in der klinischen Praxis in vergleichbarem Ausmaß eingesetzt.

Die Auswahl einer einzigen zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht weder der klinischen Evidenz noch der Leitlinien-Empfehlung noch der klinischen Praxis und kann demzufolge auch nicht als allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis angesehen werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie soll der zugelassenen Population entsprechen. Die Auswahl einer einzigen zweckmäßigen Vergleichstherapie würde entsprechend nur einen Teil der für EVG/COBI/FTC/TDF in Frage kommenden Patienten abbilden und nicht die komplette Population.

Gemäß den Vorgaben zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (AM-NutzenV, § 6) ist beim Vorliegen mehrerer Alternativen die wirtschaftlichere zu wählen. Die übereinstimmend empfohlenen Substanzklassen und Regime zur antiretroviralen Initialtherapie stellen unterschiedliche Optionen dar, können aber nicht als frei wählbare Alternativen bezeichnet werden. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis empfiehlt die Regime gleichwertig und die Auswahl wird durch die Therapiesituation des Patienten bestimmt. Der behandelnde Arzt wählt das Regime angepasst an den individuellen Patienten und berücksichtigt dabei z. B. Komorbiditäten.

Zusammenfassend ist der Standard-of-Care eine Substanzklassen-Kombination von zwei NRTI mit einem NNRTI oder einem PI oder einem INI - die Substanzklassen sind als gleichberechtigt und nicht alternativ anzusehen. Aus diesem Grund sieht der pharmazeutische Unternehmer als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht nur die vom G-BA vorgeschlagene an, sondern auch alle Regime, die in den Leitlinien gleichberechtigt bewertet und bevorzugt empfohlen werden.

Entsprechend den Ausführungen sind somit generell folgende Wirkstoffkombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapien für die Patientenpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten für EVG/COBI/FTC/TDF heranzuziehen:

- 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) + NNRTI (Efavirenz) UND

- 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) + PI (Atazanavir oder Darunavir, jeweils geboostert mit Ritonavir) UND
- 2 NRTI (Emtricitabin + Tenofoviridisoproxil) + INI (Raltegravir)

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Zur Vorbereitung des Antrags auf eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV durch den G-BA wurde im November 2012 eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien durchgeführt [47].

Die Überprüfung, welche der empfohlenen Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung für die Indikationen „Behandlung der Infektion mit HIV-1 bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind“ haben (Tabelle 3-1), erfolgte anhand der jeweiligen Fachinformationen auf der Internetseite der „Roten Liste“ [48].

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-063. Kombination Elvitegravir und Cobicistat und Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten. 2013 21.02.2013.
- [2] Gilead Sciences GmbH. Briefing zur Beratungsanforderung §35a, Dezember 2012. 2012.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Formale Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 2 VerfO Dossier-Nr. 2013-mm-tt-D-068. 2013 31.05.2013.
- [4] Gilead Sciences GmbH. Modul 4: Direkter Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF und ATV/r+FTC/TDF. Zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind. 2013.
- [5] Gilead Sciences GmbH. Modul 4: Indirekter Vergleich von EVG/COBI/FTC/TDF und RAL+FTC/TDF. Zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind. 2013.
- [6] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Oktober 2011. 2011.

- [7] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Oktober 2011. 2011.
- [8] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Videx 125 mg/200 mg/250 mg/400 mg magensaftresistente Hartkapseln (Didanosin). Stand der Information: März 2009. 2009.
- [9] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Juli 2011. 2011.
- [10] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: Oktober 2010. 2010.
- [11] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Zerit 20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln (Stavudin). Stand der Information: April 2011. 2011.
- [12] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [13] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Juli 2011. 2011.
- [14] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: September 2012. 2012.
- [15] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Mai 2011. 2011.
- [16] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Mai 2012. 2012.
- [17] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Juni 2012. 2012.
- [18] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [19] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [20] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2011. 2011.
- [21] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: August 2012. 2012.
- [22] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [23] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [24] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Crixivan 200 mg/400 mg Hartkapseln (Indinavir). Stand der Information: Februar 2012. 2012.
- [25] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [26] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: September 2012. 2012.
- [27] Roche Pharma AG. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [28] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Februar 2013. 2013.

- [29] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [30] Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Aids*. 2006 Oct 24;20(16):2051-64.
- [31] Bartlett JA, Chen SS, Quinn JB. Comparative efficacy of nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in combination with efavirenz: results of a systematic overview. *HIV clinical trials*. 2007 Jul-Aug;8(4):221-6.
- [32] Vieira MC, Kumar RN, Jansen JP. Comparative effectiveness of efavirenz, protease inhibitors, and raltegravir-based regimens as first-line treatment for HIV-infected adults: a mixed treatment comparison. *HIV clinical trials*. 2011 Jul-Aug;12(4):175-89.
- [33] Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet*. 2010 Jul 3;376(9734):49-62.
- [34] 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.
- [35] Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. *HIV Med*. 2009 Oct;10(9):527-35.
- [36] Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 04\_2012.2 vom 22.2. 2012. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf> (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [37] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB). Richtlijn HIV. 2.2. Keuze van antiretrovirale therapie bij naïeve volwassen patiënten. 2012 [29.11.2012]; Verfügbar unter: <http://www.nvhb.nl/>.
- [38] Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Jama*. 2012 Jul 25;308(4):387-402.
- [39] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2012. URL: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (aufgerufen am: 23.07.2012).
- [40] New York State Department of Health. Antiretroviral therapy. 2012. URL: <http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/antiretroviral-therapy-posted-04-26-2012.pdf> (aufgerufen am: 26.07.2012).
- [41] Australasian Society for HIV Medicine (ASHM). HHS Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents with Australian commentary. 2012. URL: [http://arv.ashm.org.au/pdf/ARV\\_Guidelines\\_AustCommentary\\_March28.pdf](http://arv.ashm.org.au/pdf/ARV_Guidelines_AustCommentary_March28.pdf) (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [42] Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Med*. 2012 Sep;13 Suppl 2:1-85.

- [43] 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 2012. 2012. URL: [http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocConsensoTARGESIDA\\_PNS2012.pdf](http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocConsensoTARGESIDA_PNS2012.pdf) (aufgerufen am: 16.10.2012).
- [44] Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2010. 2010. URL: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_2010\\_sur\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_medicale\\_des\\_personnes\\_infectees\\_par\\_le\\_VIH\\_sous\\_la\\_direction\\_du\\_Pr\\_Patrick\\_Yeni.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf) (aufgerufen am: 16.10.2012).
- [45] Antinori A, Marcotullio S, Ammassari A, Andreoni M, Angarano G, Armignacco O, et al. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. Update 2011. The new microbiologica. 2012 Apr;35(2):113-59.
- [46] European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 6.1. November 2012. URL: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf> (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [47] Gilead Sciences GmbH. Leitlinien- und Literaturrecherche zur Therapiesituation bei der Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten. 2012.
- [48] Bormann E, Brunner P, Dassinger M, Kober M, Kopp K, Kuhlmann A, et al. Rote Liste - Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte) Frankfurt/Main: Rote Liste Service GmbH; 2013 [12.04.2013]; Verfügbar unter: <http://www.rote-liste.de>.

### **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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Kurzer Überblick über die Erkrankung**

##### ***Das HI-Virus***

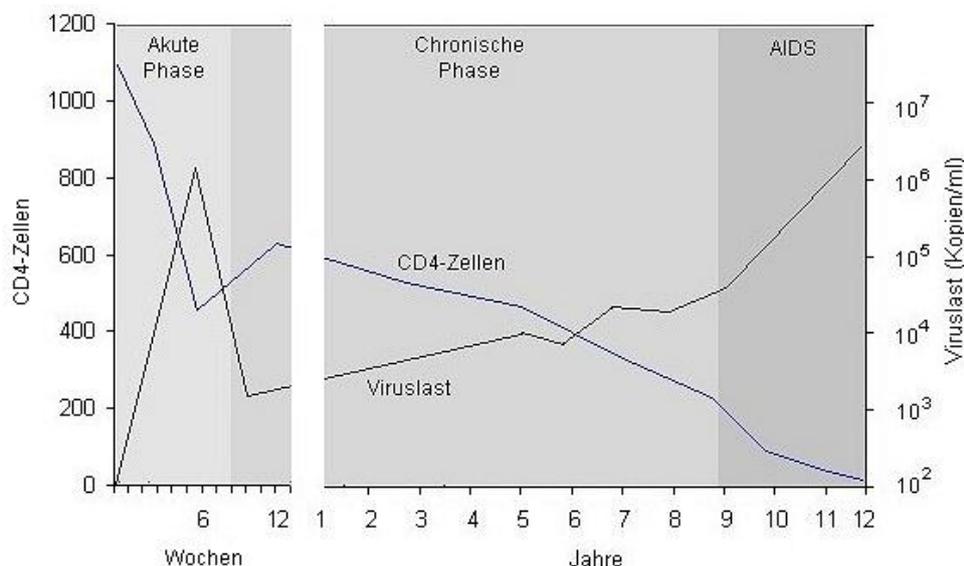
HIV-1 ist ein Retrovirus und gehört zur Familie der Lentiviren. Es befällt primär Zellen des Immunsystems (u. a. CD4-exprimierende Lymphozyten und T-Helferzellen, im Folgenden unter dem Begriff „CD4-Zellen“ zusammengefasst) und nutzt sie zu seiner Vermehrung:

Nach dem Umschreiben der viralen RNA in provirale 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), jedoch auch ausgesprochen fehlerträchtig. Die Folge ist eine ebenfalls hohe Mutationsrate, wodurch – neben replikationsinkompetenten Viren – eine Vielzahl von nah verwandten, aber doch genetisch unterschiedlichen Varianten bzw. „Quasispezies“ entsteht. Vor allem Medikamente üben einen Selektionsdruck auf bestimmte, in der Regel vorbestehende Virusmutanten aus [1], was zur Selektion und Replikation resistenter Mutanten – führt.

Eine Übertragung bzw. Infektion findet im Wesentlichen durch ungeschützten sexuellen Kontakt mit einem infizierten Partner (insbesondere bei nachweisbarer Viruslast), den gemeinsamen Gebrauch von Spritzenutensilien, meist unter Drogenabhängigen und im Rahmen der Übertragung von einer HIV-infizierten Mutter auf das Neugeborene (vor der Geburt, unter der Geburt oder durch Stillen) statt [1].

### Verlauf der HIV-Infektion

In Abhängigkeit von der Viruslast bzw. der CD4-Zellzahl (Abbildung 1) verläuft die HIV-Infektion in drei Phasen: 1. der akuten Phase, 2. der chronischen Phase und 3. Aids (Acquired Immune Deficiency Syndrome).



Quelle: Hoffmann und Rockstroh (2012) [1]

Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion bei Erwachsenen

Die **akute Infektion** mit dem HIV führt bei etwa der Hälfte der Betroffenen 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“) [1]. Die Höhe des viralen Setpoints bestimmt dabei entscheidend die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression [2]:

Tabelle 3-6: 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%

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

Auf die akute Phase folgt eine **chronische Phase**, die zumeist symptomfrei verläuft und einige Monate bis mehrere Jahre andauern kann. In dieser Phase treten keine HIV-bedingten klinischen Symptome auf, das Virus vermehrt sich jedoch weiterhin im Körper und die Zahl der CD4-Zellen nimmt allmählich ab. Durch den zunehmenden Verlust der Immunfunktion – gemessen anhand der abnehmenden CD4-Zellzahl (Abbildung 1) – können während dieser Phase unspezifische Krankheitsanzeichen, die so genannte B-Symptomatik auftreten. Auch kann die chronische Entzündungsreaktion des Körpers auf die HIV-Infektion bereits zu Organschäden und/oder verfrühten Alterungsprozessen führen.

Nach im Mittel zehn Jahren fällt die Zahl der CD4-Zellen auf <200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>. In der folgenden **Krankheitsphase** treten nun zunehmend opportunistische Infektionen und **Aids**-definierende Erkrankungen auf, die unbehandelt – oft innerhalb eines Jahres – zum Tod führen [3-5].

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 3-7). Grundsätzlich gilt, dass ein Patient bei Progression der Erkrankung neu klassifiziert wird, aber keine Rückstufung möglich ist [1].

Tabelle 3-7: Klinische und Laborkategorien der CDC-Klassifikation zur Stadieneinteilung der HIV-Erkrankung

<b>Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation</b>		
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
Asymptomatische HIV-Infektion	Erkrankungen, die auf eine Störung der zellulären Immunität hinweisen, z. B.: – Orale Candidose u. a.	Aids-definierende Erkrankungen, z. B.: – Pneumocystis-Pneumonie – Zerebrale Toxoplasmose u. a.
<b>Laborkategorien der CDC-Klassifikation</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: Robert Koch-Institut (2006) [6]

## Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

### *Epidemiologie*

HIV-Infektionen traten in Deutschland in den letzten 10 Jahren vorwiegend bei 25- bis 40-Jährigen auf [7]. Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (78,8%) häufiger als bei Frauen (19,4%; keine Angaben: 1,8%; Stand: 01.03.2012 [7]).

### *Alter*

Mit dem Alter sinkt die Fähigkeit des Immunsystems zur Regeneration, sodass das Risiko für rasche CD4-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation steigt (siehe [8] und darin zitierte Quellen). Dies zeigt sich bei einer unbehandelten HIV-Infektion z. B. anhand der Abhängigkeit des medianen Überlebens und der medianen Zeit bis zur Entwicklung von Aids vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion [9]:

Tabelle 3-8: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von Aids vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion

<b>Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion</b>	<b>medianes Überleben (Jahre)</b>	<b>mediane Zeit bis zur Entwicklung von Aids (Jahre)</b>
15 bis 24 Jahre	12,5 Jahre (95%-KI 12,1;12,9)	11,0 Jahre (95%-KI 10,7;11,7)
45 bis 45 Jahre	7,9 Jahre (95%-KI 7,4;8,5)	7,7 Jahre (95%-KI 7,1;8,6)

Das Alter des Patienten – vor allem beim Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen – stellt im Zweifel eine Indikation für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar [8].

## Geschlecht

Geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen vor allem bezüglich der Viruslast, nicht jedoch hinsichtlich der CD4-Zellzahl oder der Krankheitsprogression [8, 10, 11]. Im Allgemeinen ist die Viruslast in Frauen um bis zu 41% niedriger als in Männern [12], dies allerdings in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl: Bei  $\leq 50$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> ist die Viruslast bei Frauen höher [10] und bei  $>350$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> niedriger als bei Männern [10, 13, 14]. Als Ursachen werden hormonelle Unterschiede (die durch Östrogen herunter regulierte Expression des Tumornekrose-Faktors- $\alpha$  unterdrückt die HIV-1-Expression) und Faktoren, die den CD4-Zellumsatz beeinflussen (siehe [10] und [13] und darin zitierte Quellen), diskutiert.

Bei Kindern (95% werden durch die Mutter infiziert) verläuft die unbehandelte Infektion in zwei Phasen: Nach der Geburt steigt die Viruslast innerhalb von ein bis zwei Monaten rasch an ( $>100.000$  Kopien/mL) und nimmt bis zum Alter von vier bis fünf Jahren nur langsam ab. Bei etwa 10-25% der Kinder stellen sich Aids-definierende Erkrankungen innerhalb des ersten Lebensjahres ein, bei den übrigen 75-90% beträgt die mittlere Progressionsdauer zu Aids mehr als acht Jahre [1].

## Therapieziele und Zielpopulation

Das generelle Ziel der Therapie ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung zu reduzieren. Nur eine hohe virologische Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie und eine dauerhafte Suppression der Viruslast auf unter 50 RNA-Kopien/mL können Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern [8].

Der Therapiebeginn richtet sich primär nach dem immunologischen Status, sekundär sind weitere Faktoren wie Viruslast, Komorbiditäten oder Schwangerschaft zu berücksichtigen – einen Überblick über die Empfehlungen zum Therapiebeginn zeigt Tabelle 3-9:

Tabelle 3-9: Empfehlungen zur Initialtherapie

CD4-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	DHHS <sup>1</sup>	IAS-USA <sup>2</sup>	EACS <sup>3*</sup>	DÖL <sup>4</sup>
Jede: Symptomatische Patienten	ART empfohlen	ART empfohlen	ART empfohlen	ART empfohlen
Jede: Asymptomatische Patienten	<p><b>ART empfohlen:</b> Aids-definierende Erkrankung in der Vorgeschichte</p> <p><b>ART empfohlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion des Risikos der Krankheitsprogression</li> <li>• Verhinderung der sexuellen</li> </ul>	<p><b>ART empfohlen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akute Phase der Infektion, unabhängig von Symptomen</li> <li>• Tuberkulose</li> </ul> <p><b>Stärke der Empfehlung steigt mit sinkenden CD4-Zellzahlen und bei Anwesenheit</b></p>	<p><b>ART sollte abgewartet werden</b></p> <p><b>ART kann angeboten werden:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• auf individueller Basis, insbesondere auf Patientenwunsch und wenn der Patient bereit für die Therapie ist</li> <li>• bei serodiskordanten</li> </ul>	<p><b>ART kann erfolgen:</b></p> <p>Die Indikationsstellung zur Therapie muss im Dialog zwischen spezialisiertem Arzt und informiertem Patienten gestellt werden. Sie folgt allgemeinen Gesichtspunkten und einer individuellen Risikoabschätzung.</p>

CD4-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	DHHS <sup>1</sup>	IAS-USA <sup>2</sup>	EACS <sup>3*</sup>	DÖL <sup>4</sup>
	Transmission des Virus	<b>folgender Risikofaktoren:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• chronische Hepatitis B-Koinfektion</li> <li>• Hepatitis C-Koinfektion (und CD4-Zellzahl &lt;500)</li> <li>• Alter &gt;60 Jahre</li> <li>• HIV-assoziierte Nephropathie</li> </ul>	Paaren sollte ein früher Therapiebeginn als Bestandteil der Transmissionsprävention in Betracht gezogen und diskutiert werden	Diese orientiert sich vorrangig an der absoluten CD4+-Zellzahl, berücksichtigt darüber hinaus aber weitere Kriterien (Einzelfallentscheidung)
<350	<b>ART empfohlen</b>	<b>ART empfohlen</b>	<b>ART empfohlen</b>	<b>ART empfohlen</b>
>350 bis <500	<b>ART empfohlen</b>	<b>ART empfohlen</b>	<b>ART empfohlen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwangerschaft (vor dem 3. Trimester)</li> <li>• Tuberkulose</li> <li>• HIV-assoziierte Nephropathie oder neurokognitive Beeinträchtigungen</li> <li>• Hodgkin's Lymphom</li> <li>• HPV-assoziierte maligne Tumoren</li> <li>• behandlungsbedürftige Hepatitis B-Infektion</li> <li>• nicht-behandlungsbedürftige Hepatitis B-Infektion bei HBeAg-positiven Patienten</li> <li>• Hepatitis C-Koinfektion (unabhängig vom Therapiestatus)</li> </ul> <b>ART sollte in Betracht gezogen werden:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primäre HIV-Infektion</li> <li>• non-Aids-Tumoren unter Chemo- oder Radiotherapie</li> <li>• anderweitig nicht erklärbare Autoimmunerkrankungen</li> <li>• hohes kardiovaskuläres Risiko (&gt;20%/10 Jahre) oder</li> </ul>	<b>ART empfohlen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hohe Plasmavirämie (&gt;100.000 Kopien/mL)</li> <li>• Hepatitis C-Koinfektion</li> <li>• behandlungsbedürftige Hepatitis B-Koinfektion</li> <li>• rasches Absinken der CD4+-Zellzahlhohes kardiovaskuläres Risiko (z. B. Framingham &gt;20%/10 Jahre)</li> <li>• Alter &gt;50 Jahre</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Reduktion der Infektiosität</li> </ul>

CD4-Zellzahl (Zellen/mm <sup>3</sup> )	DHHS <sup>1</sup>	IAS-USA <sup>2</sup>	EACS <sup>3*</sup>	DÖL <sup>4</sup>
			kardiovaskuläre Vorgeschichte • nicht-behandlungsbedürftige Hepatitis B-Infektion	
>500	ART empfohlen	ART empfohlen	<b>ART empfohlen:</b> siehe >350 bis <500 – außer <b>ART sollte in Betracht gezogen werden:</b> Hepatitis C-Infektion, wenn HCV-Therapie nicht in Frage kommt <b>ART sollte abgewartet werden:</b> nicht behandlungsbedürftige Hepatitis B-Infektion Hepatitis C-Infektion unter Therapie oder wenn Therapie in Betracht gezogen wird	<b>ART empfohlen:</b> bei den unter >350 bis <500 genannten Komorbiditäten

<sup>1</sup> modifiziert nach: DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-infected Adults and Adolescents 2013 [11]

<sup>2</sup> modifiziert nach : Antiretroviral treatment of adult HIV infection. 2012 recommendations of the International AIDS Society - USA Panel. [15]

<sup>3</sup> modifiziert nach: European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 6.1.2012 [16] [www.europeanaidscinicalsociety.org/guide/1\\_Treatment\\_of\\_HIV\\_Infected\\_Adults.pdf](http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guide/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf) – Version 6.0

<sup>4</sup> modifiziert nach : Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (Version 04\_2012.2 vom 22.2.2012) [8]

\* Es sind zunehmend Generika verfügbar; diese können verwendet werden, sofern sie die gleiche Substanz ersetzen und keine Fixkombinationen aufgebrochen werden.

Zudem sollte „ein frei und ohne Druck zustande gekommener Patientenwunsch nach einer antiretroviralen Therapie zum Schutz von Partnerinnen/Partnern als hinreichende Therapieindikation betrachtet werden, auch wenn keine der obigen individuellen Indikationskriterien erfüllt sind“: Dieser „Treatment as Prevention“-Ansatz beruht primär auf den Ergebnissen der randomisierten Studie HPTN (HIV Prevention Trials Network) 052 [17], in der gezeigt wurde, dass eine frühe Therapie das Transmissionsrisiko senkt und die Morbidität der behandelten Patienten reduziert. Das Transmissionsrisiko für den HIV-negativen Partner sank um 96%, wenn der HIV-positive Partner früh, d. h. bei einer CD4-Zellzahl von 350-550 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>, versus spät, d. h. bei einer CD4-Zellzahl von <200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>, behandelt wurde.

Insbesondere vor dem Hintergrund des frühen Therapiebeginns einerseits und dem „Treatment as Prevention“-Ansatz andererseits sind Verträglichkeit und Convenience der antiretroviralen Therapie besonders wichtig: Der HIV-Infizierte verspürt noch keinen

Leidensdruck durch die Infektion und somit keine subjektive Notwendigkeit einer Behandlung – muss diese jedoch trotzdem konsequent einnehmen, um die Virusreplikation zu supprimieren und die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden.

EVG/COBI/FTC/TDF wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus-1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind. Das vorliegende Dokument (Modul 3A) bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung der Infektion mit HIV-1 bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die **nicht antiretroviral vorbehandelt** sind. Die Patientenpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten ( $\geq 18$  Jahre) umfasst auch die nicht-vorbehandelten Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind. Der nicht-vorbehandelte Anteil der Gesamt-Population der Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, ist somit durch die Gesamt-Population der nicht-vorbehandelten Patienten abgedeckt. Insofern beschreiben die oben genannten Bedingungen für den Beginn einer antiretroviralen Therapie die Zielpopulation für EVG/COBI/FTC/TDF im hier relevanten Teil des Anwendungsgebiets.

Die Population der vorbehandelten Patienten ( $\geq 18$  Jahre), bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, wird in Modul 3B untersucht.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

Durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie im Jahr 1996 hat sich die HIV-Infektion von einer tödlichen in eine chronische, allerdings nicht heilbare Infektion gewandelt, die lebenslang behandelt werden muss [18]. Ohne Therapie der Erkrankung sterben vermutlich mehr als 90% aller HIV-Patienten an Aids. Zwischen der ersten Aids-Komplikation bzw. Aids-definierenden Krankheit (opportunistische Infektionen und bösartige Tumore) und dem Tod vergingen in der „prä-HAART-Ära“ in der Regel zwischen zwei und vier Jahre, untherapiert verstarben die Patienten oft innerhalb nur eines Jahres [3-5]. Mit der Verfügbarkeit der antiretroviralen Therapie lässt sich die Krankheitsprogression bis hin zu Stadium Aids oder Tod heute verhindern. Mit Erreichen der maximalen Suppression der HIV-RNA kommt es in aller Regel auch zu einer Erholung der CD4-Zellzahlen und zu einer fast

normalen Lebenserwartung [19]. Nach Einführung der ersten Medikamente für eine HAART sank nicht nur die Inzidenz von Aids in Europa, sondern auch einige der opportunistischen Infektionen wurden kaum mehr beobachtet. Der deutliche Rückgang der Aids-assoziierten Todesfälle bis 2010 deutet auf einen breiten Zugang zur antiretroviralen Therapie hin [19].

Dessen ungeachtet kann die infektionsbedingte, subklinische chronische Immunaktivierung selbst bei entsprechend effektiver antiretroviraler Therapie zu Organschäden und/oder verfrühten Alterungsprozessen führen. Eine engmaschige ärztliche Betreuung HIV-positiver Patienten ist daher sowohl im Hinblick auf die HIV-Infektion und ihre Therapie als auch im Hinblick auf potentielle Begleiterkrankungen erforderlich [1].

Wie bereits in Abschnitt 3.1.2 ausgeführt, empfehlen die Leitlinien zur initialen Behandlung der HIV-1-Infektion eine Sockeltherapie aus zwei NRTI (NRTI-Backbone) in Kombination mit einem 3. Partner aus der Klasse der NNRTI oder der PI oder der INI. Diese Kombination der verschiedenen Substanzklassen ist 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 resistenter Mutationen:

1. NRTI blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase, indem sie anstelle physiologischer Nukleoside in die neu gebildete DNA-Kette eingebaut werden und als „falsche Substrate“ zum Strangabbruch führen.
2. NNRTI blockieren ebenfalls das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase, indem sie direkt an das Enzym binden. Durch die daraus resultierende Konformationsänderung wird die Funktionsfähigkeit der Reversen Transkriptase eingeschränkt.
3. PI blockieren das HIV-eigene Enzym Protease, wodurch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen.
4. INI blockieren das HIV-eigene Enzym Integrase und unterbinden so die Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom.

Das grundsätzliche Ziel der antiretroviralen Therapie ist die nachhaltige Suppression der Viruslast auf <50 RNA-Kopien/mL, wodurch die Morbidität und Mortalität vermindert sowie Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindert werden. Dadurch können die Überlebenszeit verlängert und die Lebensqualität verbessert werden.

Neben der Wirksamkeit der antiretroviralen Substanzen ist gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinien [8] „[...] die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg [...]. Die Auswahl der Medikamentenkombinationen soll sich an der Lebenssituation, den Koinfektionen, Komorbiditäten der Patienten und dem Nebenwirkungsprofil der Medikamente orientieren.“ Um eine nach heutigem Stand der Erkenntnis lebenslange, zuverlässige Einnahme der Medikation (Adhärenz) zu gewährleisten, sind bei der Wahl eines initialen Regimes grundsätzlich folgende Faktoren zu beachten [8, 11]:

- Substanzklasse & Substanz (Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil, potentielle Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, pharmakokinetisches Profil, potentielle additive Toxizitäten)
- Virus (virologischer und immunologischer Status, vorliegende Resistenzen, Korezeptor-Tropismus)
- Anamnese (Komorbiditäten, HLA-B\*5701-Typisierung, Schwangerschaft und/oder Kinderwunsch)
- Patient (persönliche, berufliche und psychische Faktoren)

Das primäre Ziel der antiretroviralen Therapie ist die dauerhafte Hemmung der viralen Replikation, um die Krankheitsprogression zu vermindern. Neben der Wirksamkeit der antiretroviralen Substanzen ist eine nach heutigem Stand der Erkenntnis lebenslange, zuverlässige Einnahme der Medikation (Adhärenz) unabdingbar für den therapeutischen Erfolg. Unzureichende Adhärenz führt zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischem Versagen, vermehrtem Risiko für Resistenzentwicklung und schließlich klinischer Progression zu Aids oder Tod. Resistente Viren schränken therapeutische Optionen ein und erhöhen zudem Komplexität und Kosten der nachfolgend eingesetzten Regime, was wiederum das Risiko der Nicht-Adhärenz steigert: Der Behandler hat nicht mehr die Möglichkeit, ein optimales Regime zusammenzustellen und somit auch die Adhärenz bestmöglich zu unterstützen [20]. Zudem steigt mit ansteigender Viruslast auch das Risiko für die Transmission des Virus, wobei eine antiretrovirale Therapie durch die Übertragung resistenter Viren von Anfang an komplizierter und im Zweifel auch teurer wird [11].

Die Herausforderungen im Hinblick auf die Adhärenz in der antiretroviralen Therapie sind groß, denn der für eine optimale virale Suppression notwendige Adhärenz-Grad ist mit >95% besonders hoch. Bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz führen zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischem Versagen [21-24], Resistenzen [25-27] und schließlich klinischer Progression zu Aids oder Tod [28].

Hinzu kommt, dass die Normalisierung der Lebenserwartung erfolgreich behandelter HIV-Infizierter und der in den Leitlinien empfohlene frühe Therapiebeginn den Lebenszeitraum, in dem eine antiretrovirale Medikation eingenommen werden muss, verlängern. Mit dem empfohlenen frühen Therapiebeginn und der konsekutiven Verlängerung des Lebens und somit des Therapiezeitraums [29-31] nimmt auch die Bedeutung der dauerhaften Adhärenz zu.

Aus diesen Gründen stellt gemäß Leitlinien die Förderung der Adhärenz einen wichtigen Schwerpunkt in der Behandlung HIV-infizierter Patienten dar. Adhärenz wird durch verschiedene medikamentöse Faktoren wie Dosierungsfrequenz, Tablettenzahl sowie Kurz- oder Langzeittoxizität aber auch durch persönliche Faktoren, wie psychiatrische Erkrankungen, aktiven Drogengebrauch, Armut, niedrigen Bildungsstand oder Komorbiditäten beeinflusst. Umfragen unter Patienten haben gezeigt, dass Nebenwirkungen

und die Komplexität des Regimes den größten Einfluss auf die Adhärenz haben [32-38]. Nebenwirkungen gehören mit einem Anteil von 19-25% nach wie vor zu den häufigsten Gründen für Therapieumstellungen und -abbrüche, aber auch für Nicht-Adhärenz [39]. In diesem Zusammenhang sind vor allem psychiatrische und neurologische Symptome zu nennen [40, 41]. Weitere wichtige Faktoren für die Adhärenz finden sich in der psychischen Verfassung des Patienten und dem Verständnis um die Zusammenhänge. Eine große Bedeutung hat auch die Aufklärung und Unterstützung durch die Ärzte und die Zusammenarbeit mit dem Patienten [20] (siehe dazu auch [11] und einen Bericht zur HIV-Resistenztestung des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ des G-BA [42]).

Zu den in Leitlinien empfohlenen Strategien zur Adhärenzförderung gehören neben der Verbesserung der Verträglichkeit auch die Verringerung von Dosierungsfrequenz und Tablettenzahl. Letzteres dient neben der einfacheren Anwendung auch der Vermeidung von Einnahmefehlern durch selektive Nicht-Adhärenz, und zwar unabhängig davon, ob diese durch bewusste Nicht-Einnahme bestimmter Tabletten (beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen), durch simples Vergessen (komplizierte Regime und Dosierungen: mehrere Tabletten, mehrmals täglich) oder durch Unwissenheit um die Bedeutung der Adhärenz verursacht wird. Die Vermeidung von selektiver Nicht-Adhärenz gehört nach Lehrbuch-Meinung zu den „Dingen, durch die die Compliance verbessert wird“ [1]: „Der Patient sollte wissen, dass die Therapie auf keinen Fall partiell reduziert werden darf („die großen Pillen habe ich letzten Monat weggelassen“).“ Dem tragen die klinischen Leitlinien mit ihrer Empfehlung der vereinfachten Einnahmeformen, z. B. Fixkombinationen, Rechnung [8, 11, 15, 16, 43-49].

Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund eines frühen Therapiebeginns, bei dem das Bedrohungspotential der HIV-Infektion abstrakt bleibt. Der Patient fühlt sich eigentlich gesund und muss Medikamente einnehmen, die zum Teil mit Nebenwirkungen verbunden sind. Als weitere Maßnahmen der Adhärenzförderung nennen die Leitlinien daher eine intensive Betreuung und Aufklärung des Patienten [8, 20]. Darüber hinaus ist und bleibt die Individualisierung der Therapie, also ein möglichst auf die Lebensumstände des Patienten zugeschnittenes und mit ihm abgesprochenes Regime, von besonderer Bedeutung [50] – dem tragen die Leitlinien durch die Empfehlung verschiedener dritter Partner Rechnung.

Neben der Adhärenz spielt auch die Persistenz, d. h. die Dauer, die ein Patient auf einer verschriebenen Therapie bleibt, eine wichtige Rolle: eine geringe Persistenz ist mit höheren Risiken hinsichtlich des virologischen Versagens und der Resistenzbildung, des Auftretens von Komorbiditäten und einer höheren Mortalität verbunden [13]. Wichtige Faktoren für eine gute Persistenz stellen das Nebenwirkungsprofil und eine dauerhaft hohe Wirksamkeit der Therapie dar. Ebenso soll die Medikation so gestaltet sein, dass sie die Adhärenz fördert und das Risiko einer selektiven Nicht-Adhärenz minimiert.

Der therapeutische Standard ist die Kombination eines NRTI-Backbones mit einem 3. Partner aus der Substanzklasse der NNRTI oder PI oder INI. Die Substanzklassen unterscheiden sich erheblich voneinander:

1. Wirkmechanismus und Resistenzprofil: NNRTI hemmen die virale Reverse Transkriptase, PI inhibieren die Protease und die INI die Integrase. Aufgrund der Unterschiede in den viralen Enzym-Targets ergeben sich vollständig unterschiedliche Resistenzprofile; es gibt keine Kreuzresistenzen zwischen den Klassen, so dass diese Substanzklassen im Rahmen einer Kombinationstherapie entsprechend sequentiell eingesetzt werden können. Für die Initialtherapie sind Resistenzen insofern relevant, als dass in Deutschland bei 10-12% der Patienten vor Beginn einer Therapie mit Primärresistenzen zu rechnen ist [51, 52]. Daher sollte vor Therapiebeginn ein phänotypischer Resistenztest erfolgen, an dessen Ergebnis sich die Substanz(klassen)auswahl orientieren muss.
2. Nebenwirkungsprofil: Auch die Nebenwirkungsprofile zwischen den Klassen sind vollkommen verschieden – so sind beispielsweise gastrointestinale Nebenwirkungen unter geboosterten PI häufig, während es unter NNRTI häufiger zu Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen kommt.
3. Metabolisierung: Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung weisen die Substanzklassen unterschiedliche Wechselwirkungsprofile auf – insbesondere bei komorbiden Patienten muss sich die Auswahl der Substanzklasse (und Substanz) auch an den potentiellen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten orientieren.

Nicht nur die Substanzklassen, sondern auch die Substanzen innerhalb einer Klasse weisen insbesondere hinsichtlich ihrer Resistenz- und Nebenwirkungsprofile ebenso wie hinsichtlich ihrer Einnahmemodalitäten und Metabolisierung teils erhebliche Unterschiede auf – eine detaillierte Vergleichsübersicht findet sich in der Anlage [53].

### Therapeutischer Bedarf

Zusammenfassend sind derzeit in Deutschland 25 Arzneimittel (Einzelsubstanzen, Fixkombinationen oder Single-Tablet-Regime (STR)) aus vier verschiedenen Substanzklassen für die antiretrovirale Initialtherapie zugelassen (Tabelle 3-10):

Tabelle 3-10: Zugelassene Arzneimittel für die antiretrovirale Initialtherapie

Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Hemmer (INI)
Abacavir (Ziagen <sup>®</sup> ) [54]	Efavirenz (Sustiva <sup>®</sup> ) [55]	Atazanavir (Reyataz <sup>®</sup> )* [56]	Raltegravir (Isentress <sup>®</sup> ) [57]
Abacavir/ Lamivudin (Kivexa <sup>®</sup> ) [58]	Nevirapin (Viramune <sup>®</sup> ) [59]	Darunavir (Prezista <sup>®</sup> )* [60]	
Didanosin (Videx <sup>®</sup> ) [61]	Nevirapin (Viramune <sup>®</sup> Retard) [62]	Fosamprenavir (Telzir <sup>®</sup> )* [63]	
Emtricitabin (Emtriva <sup>®</sup> ) [64]	Rilpivirin (Edurant <sup>®</sup> )** [65]	Indinavir (Crixivan <sup>®</sup> ) [66]	
Lamivudin (Epivir <sup>®</sup> ) [67]		Lopinavir/ Ritonavir (Kaletra <sup>®</sup> ) [68]	

<b>Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>	<b>Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b>	<b>Protease-Inhibitoren (PI)</b>	<b>Integrase-Hemmer (INI)</b>
Stavudin (Zerit <sup>®</sup> ) [69]		Ritonavir (Norvir <sup>®</sup> )* [70]	
Tenofoviridisoproxil (Viread <sup>®</sup> ) [71]		Saquinavir (Invirase <sup>®</sup> )* [72]	
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin (Truvada <sup>®</sup> ) [73]			
Zidovudin J05AF01 (Retrovir <sup>®</sup> ) [74]			
Zidovudin/ Lamivudin J05AR01 (Combivir <sup>®</sup> ) [75]			
Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir J05AR04 (Trizivir <sup>®</sup> ) [76]			
<b>Substanzklassen: Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) + Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b>			
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/ Rilpivirin J05AR08 (Eviplera <sup>®</sup> )** [77]			

\* zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir<sup>®</sup>) [70]

\*\* zugelassen nur bei Patienten mit Ausgangsviruslast <100.000 RNA-Kopien/mL

\*\*\* Einsatz ausschließlich als pharmakologischer Booster

Eliminiert man die per se zugelassenen Arzneimittel, wird deutlich, dass in Deutschland nur mehr wenige Substanzen tatsächlich für die Initialtherapie empfohlen werden (Tabelle 3-11) – die meisten der zugelassenen Substanzen sind heute aufgrund von Toxizitäten oder unzureichender Wirksamkeit, dies oft in Verbindung mit einer hohen Tablettenzahl und Dosisfrequenz, obsolet.

Tabelle 3-11: In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien für die Initialtherapie bevorzugt empfohlene Arzneimittel

<b>Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</b>	<b>Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</b>	<b>Protease-Inhibitoren (PI)</b>	<b>Integrase-Hemmer (INI)</b>
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin (Truvada <sup>®</sup> ) [73]	Efavirenz (Sustiva <sup>®</sup> ) [55]	Atazanavir (Reyataz <sup>®</sup> )* [56]	Raltegravir (Isentress <sup>®</sup> ) [57]
Abacavir/Lamivudin (Kivexa <sup>®</sup> ) [58]	Nevirapin (Viramune <sup>®</sup> ) [59]	Darunavir (Prezista <sup>®</sup> )* [60]	
	Rilpivirin (Edurant <sup>®</sup> )** [65]	Lopinavir/r (Kaletra <sup>®</sup> ) [68]	
		Fosamprenavir (Telzir <sup>®</sup> ) [63]	

Quelle: Deutsche Aids Gesellschaft (2012) [8]

\* zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir<sup>®</sup>) [70]

\*\*zugelassen nur bei Ausgangsviruslast  $\leq 100.000$  Kopien/mL

Zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz werden bevorzugt Fixkombinationen empfohlen.

Trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen besteht nach wie vor ein erheblicher medizinischer Bedarf: Die antiretrovirale Therapie ist eine lebenslange Therapie, bei der über den gesamten Therapiezeitraum eine virale Suppression auf  $<50$  HIV-1-Kopien/mL gewährleistet sein muss, um die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden, die zum einen zu nachfolgendem immunologischem Versagen [21-24] und schließlich klinischer Progression zu Aids oder Tod [28] führen, und die zum anderen zukünftige Therapieoptionen einschränken. Insofern erfordert die Therapie eine dauerhaft hohe Adhärenz von Seiten des Patienten. Die Überzeugung des Patienten zur Therapie und die Einsicht in das gewählte Regime ist dabei Grundvoraussetzung für den Therapieerfolg [50]. Somit besteht für den Behandler die Notwendigkeit, aus den verfügbaren empfohlenen Substanzen eine Therapie zusammenzustellen, die dem Patienten diese Adhärenz ermöglicht.

Der außerordentlich hohe medizinische Bedarf, der trotz der verschiedenen verfügbaren Therapieoptionen in der antiretroviralen Therapie auch heute noch besteht, zeigt sich im Übrigen deutlich durch die Einführung des STR Rilpivirin/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil, das nur 12 Monate nach Einführung einen Verordnungsanteil von 12% bei den nicht-vorbehandelten Patienten erreicht hat und damit zu den am häufigsten verordneten Regimen gehört (IMS LRX – Tracker Q4-2012 (basierend auf GKV-Verordnungen)) – und dies obschon mit Efavirenz und Nevirapin bereits empfohlene NNRTI-Optionen für die Initialtherapie zur Verfügung standen

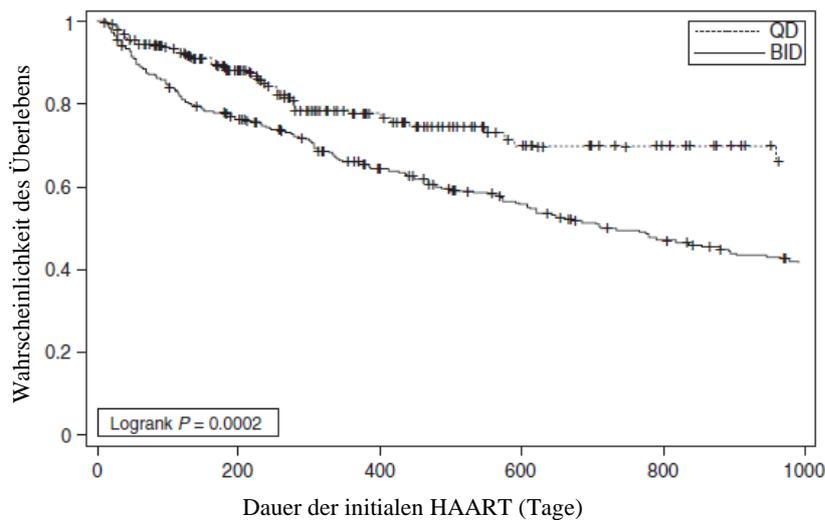
Während bei den NNRTI mit Rilpivirin, Nevirapin und Efavirenz mittlerweile drei empfohlene Substanzen sowie bei den PI insgesamt vier empfohlene Substanzen – diese teils

mit Einschränkungen – für nicht-vorbehandelte Patienten zur Verfügung stehen, gab es mit Raltegravir bis anhin lediglich einen INI.

Mit Raltegravir wurde im Jahr 2008 der erste Vertreter der Klasse der INI eingeführt. Von besonderer Bedeutung ist der neue Wirkmechanismus dieser Klasse, der zur Folge hat, dass auch Patienten mit (Primär)-Resistenzen gegenüber verfügbaren antiretroviralen Substanzen erfolgreich behandelt werden können. Darüber hinaus zeichnen sich INI durch eine sehr gute antiretrovirale Wirksamkeit mit distinkt rascher Absenkung der Viruslast bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit aus.

Allerdings zeigte sich in der QDMRK-Studie [78], dass die vorgesehene Einmal-Gabe von Raltegravir aus pharmakokinetischen Gründen nicht möglich ist: In der internationalen, doppelblinden, randomisierten Phase-III-Nicht-Unterlegenheits-Studie wurden nicht-vorbehandelte Patienten (Ausgangsviruslast >5.000 Kopien/mL, keine Resistenzen zu Baseline) auf Raltegravir einmal täglich (2x400 mg Tabletten alle 24 h (QD)) oder Raltegravir zweimal täglich (1x 400 mg Tablette alle 12 h (BID)), jeweils in Kombination mit FTC/TDF QD, randomisiert. In der Primäranalyse konnte die Nicht-Unterlegenheit von Raltegravir 2x400 mg QD im Vergleich zur zugelassenen zweimal täglichen Gabe nicht nachgewiesen werden. In der non-completer = failure-Analyse war Raltegravir BID der einmal täglichen Einnahme mit besseren Ansprechraten und geringeren Rebound-Raten statistisch signifikant überlegen (insbesondere bei Patienten mit Ausgangsviruslast >100.000 Kopien/mL). Die Autoren schlussfolgerten, dass die einmal tägliche Gabe von Raltegravir in der Initialtherapie nicht empfohlen werden kann.

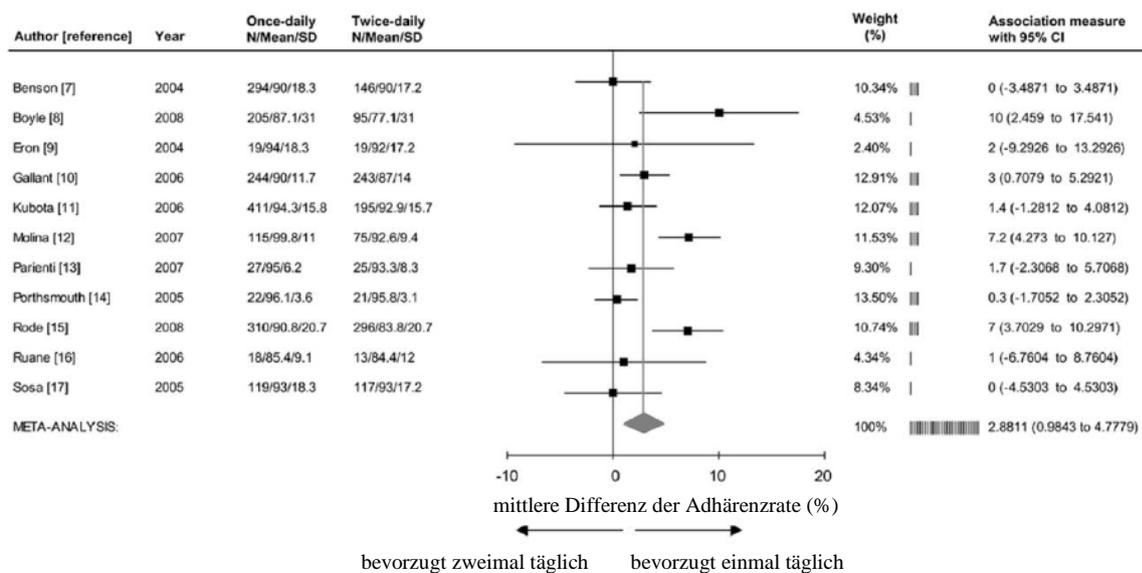
Die Einmalgabe ist jedoch ein wesentlicher Einflussfaktor auf die Adhärenz: Willig et al [79] untersuchten Daten von 542 Patienten, die zwischen 2000 und 2007 ihre erste antiretrovirale Therapie begonnen haben und diese Therapie mindestens 14 Tage lang einnahmen. Die Daten zeigen, dass die QD-Gabe der BID-Gabe im Hinblick auf die Persistenz der Therapie über die Zeit statistisch signifikant überlegen ist ( $p=0,0002$ , Abbildung 2).



Quelle: Willig et al. (2008) [79]

Abbildung 2: Dauerhaftigkeit (Persistenz) einer Initialtherapie als Funktion der Dosierungskomplexität

Zu dem gleichen Schluss kommen Parienti et al. [36] in einer Meta-Analyse mit insgesamt 11 klinischen Studien ( $n=3.029$ ): Die Adhärenz-Rate unter einem einmal täglichen Regime war signifikant höher als unter einem zweimal täglichen Regime (+2,9%, [95%-KI 1,0%;4,8%],  $p<0,003$ ) (Abbildung 3). Bei den fünf Studien mit nicht-vorbehandelten Patienten zeigte sich ( $n=1.927$ ) unter einmal täglichen Regimen sowohl eine signifikant bessere Adhärenz (+4,4% [95%-KI 1,8%;7,0%],  $p<0,001$ ) als auch ein besseres virologisches Outcome (+5,7%, [95%-KI 0,7%;10,8%],  $p<0,027$ ).



Quelle: Parienti et al. (2009) [36]

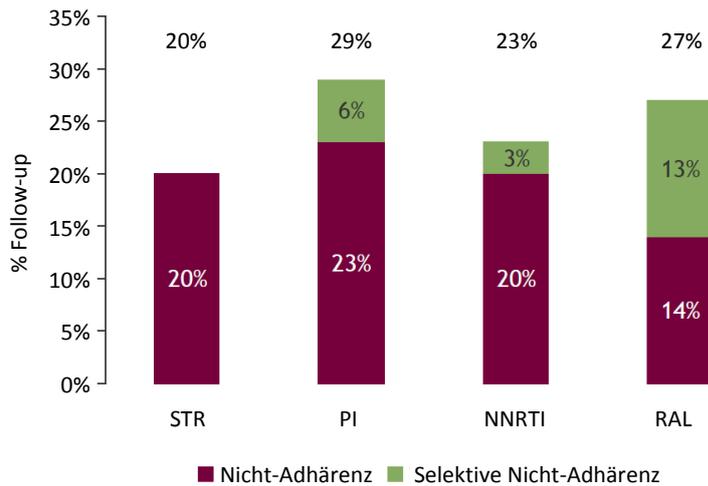
Abbildung 3: Forestplot des Effekts einer Einmal- im Vergleich zu einer Zweimal-Gabe auf die Adhärenzrate

Darüber hinaus birgt die zweimal tägliche Gabe ebenso wie die Gabe von Mehrtabletten-Regimen das Risiko der selektiven Nicht-Adhärenz, das heißt der selektiven Einnahme, resp. 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 notwendigen Komponenten seines Regimes eingenommen werden - das heißt, die selektive Einnahme, resp. Nicht-Einnahme wird wirksam verhindert. Dies führt, wie im Folgenden dargestellt, zu einem verbesserten klinischen Outcome hinsichtlich der virologischen Suppression und reduzierter Hospitalisierungsraten und ist damit hochrelevant für den Patienten.

Eine Analyse klinischer Daten von 1.604 Patienten in Italien ergab in der COMPACT-Studie eine Adhärenz von  $80,4 \pm 14,7\%$  für Patienten unter STR - unter Mehrtablettenregimen war die Adhärenz von Patienten aufgrund der beobachteten selektiven Nicht-Adhärenz (Tage ohne NRTI-Backbone oder 3. Partner) teils deutlich niedriger: Die Rate an selektiver Nicht-Adhärenz betrug 6% unter PI-basierten, 3% unter NNRTI-basierten und 13% unter Raltegravir-basierten Regimen (Abbildung 4). Die klinische Relevanz der gefundenen Ergebnisse zeigt sich in der Korrelation zwischen Adhärenz- und therapeutischer Erfolgsrate, gemessen anhand von CD4-Zellzahl (% Patienten mit CD4-Zellzahl  $>500$  Zellen/ $\text{mm}^3$ ) und Viruslast (% Patienten mit  $<50$  RNA-Kopien/mL). Der Anteil der Patienten mit Viruslast  $<50$  Kopien/mL lag bei Patienten mit STR bei 96% - im Vergleich dazu bei 78% unter PI-basierten Regimen, 88% unter NNRTI-basierten Regimen und 87% unter INI (Raltegravir)-basierten Regimen. Auch die immunologischen Erfolgsraten korrelierten analog: Der Anteil der Patienten mit CD4-Zellzahl  $>500$  CD4-Zellen/ $\text{mm}^3$  lag bei Patienten mit STR bei 61% -

im Vergleich dazu bei 44% unter PI-basierten Regimen, 48% unter NNRTI-basierten Regimen und 42% unter INI (Raltegravir)-basierten Regimen.

Dies hatte bei Patienten mit einer Adhärenz-Rate von  $\leq 80\%$  klinische Folgen: Patienten mit selektiver Nicht-Adhärenz zeigten je nach Ausmaß der selektiven Nicht-Adhärenz ein um 24%, resp. 39% erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung [80].



Quelle: Antinori et al. (2012) [80]

Abbildung 4: Nicht-Adhärenz bei verschiedenen antiretroviralen Therapien

Bestätigende Daten liefert eine weitere italienische Kohorte: Hier war die (selbstberichtete) Nicht-Adhärenz bei Patienten unter einem STR deutlich niedriger als bei Patienten, die Mehrtablettenregime einnahmen [81].

Der Einfluss der selektiven Nicht-Adhärenz auf das klinische Outcome wurde auch auf Basis von Daten von 6.938 Patienten in der US-amerikanischen Medicaid Claims Datenbank (Zeitraum: Juni 2009 – Dezember 2011) untersucht: Die Daten-Analyse zeigte eine höhere Gesamt-Adhärenz für Patienten unter einem STR (85,7%) im Vergleich zu Patienten unter einem Raltegravir-basierten (73,9%), einem PI/r-basierten (77,9%) oder einem NNRTI-basierten (79,6%) Mehrtablettenregime (>2 Tabletten/Tag) [82]. Während eine komplette Nicht-Adhärenz mit 14% bis 16% in allen vier Gruppen ähnlich war, zeigten sich erhebliche Unterschiede in der selektiven Nicht-Adhärenz: Diese lag für PI/r-basierte Regime bei 7%, bei NNRTI-basierten Regimen bei 7% und bei Raltegravir-basierten Regimen mit 13% deutlich höher. Zusammengefasst zeigten sich somit Adhärenz-Probleme bei 26% der Patienten unter Raltegravir-basierter, 23% der Patienten unter PI-basierter und 21% der Patienten unter NNRTI-basierter antiretroviraler Therapie – demgegenüber bei lediglich 14% der Patienten unter einem STR (jeweils  $p < 0,0001$  versus andere Regime). Dies zeigt sich auch klinisch: Selektive Nicht-Adhärenz war assoziiert mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko (43-54%) für eine Hospitalisierung [82].

In einer portugiesischen Kohorte mit 1.436 HIV-Patienten (Zeitraum: 2001 – 2011) wurden folgende Regime miteinander verglichen: QD, BID, STR (FTC/TDF/EFV), FTC/TDF+EFV, Einsatz von Fixkombinationen und keine Fixkombinationen. Während bereits die vollständige Nicht-Adhärenz bei Patienten, die keine Fixkombinationen, resp. ein zweimal tägliches Regime einnahmen mit 23%, resp. 22% am schlechtesten war, zeigte sich bereits unter der Einnahme von Fixkombinationen, resp. einem einmal täglichen Regime eine statistisch signifikante deutliche Verbesserung auf 15%, resp. 13% vollständiger Nicht-Adhärenz; diese war unter einem STR mit 11% am geringsten. Fasst man vollständige Nicht-Adhärenz und selektive Nicht-Adhärenz zusammen, ergeben sich klare, statistisch signifikante Vorteile für STR: Während die Gesamtrate von Patienten mit Adhärenzproblemen unter Einzelsubstanz-Regimen oder Regimen, bei denen Fixkombinationen eingesetzt wurden, bei 27%, resp. 18% lag, zeigten nur 11% von Patienten unter einem STR Probleme mit der Adhärenz ( $p < 0,001$ , resp.  $p < 0,02$ ). Auch im Vergleich zu zweimal täglichen Mehrtablettenregimen (26%) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für ein STR ( $p < 0,001$ ). Sogar der direkte Vergleich zwischen den substanzgleichen Formulierungen aus TDF, FTC und EFV ergab Vorteile für das STR aus FTC/TDF/EFV (Gesamt-Adhärenzrate: 89%) im Vergleich zu EFV in Kombination mit FTC/TDF (Gesamt-Adhärenzrate: 83%) ( $p = 0,003$ ). Sowohl komplette als auch selektive Nicht-Adhärenz waren Prädiktoren für virologisches Versagen ( $p < 0,001$  bzw.  $p = 0,020$ ); eine Erhöhung der Nicht-Adhärenz um 1% resultierte in einem bis zu 4% höheren Risiko eines virologischen Versagens. Auch die Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung war bei einem STR statistisch signifikant geringer im Vergleich zu den anderen Regimen (3,8% versus 10,3%;  $p < 0,001$ ) [83].

Auch die Zufriedenheit der Patienten war im Falle eines STR am höchsten. Dabei zeigte sich, dass die Einfachheit eines Regimes – sowohl hinsichtlich der Dosisfrequenz als auch hinsichtlich der Tablettenzahl – die Patienten-Akzeptanz des Regimes, die eine Grundvoraussetzung für Adhärenz darstellt, deutlich erhöht [50].

Die Ergebnisse der oben dargestellten Analysen zeigen einen Vorteil von einmal täglichen Regimen und vor allem STR hinsichtlich des Therapieerfolgs und möglicher klinischer Folgen (Hospitalisierung). Dieser Vorteil resultiert insbesondere auch aus der geringeren Rate an selektiver Nicht-Adhärenz, die insgesamt zu einer verbesserten Adhärenz gegenüber Mehrtablettenregimen führt.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs**

Die Kombination EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild<sup>®</sup>) ist das erste INI-basierte STR zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei erwachsenen Patienten.

- EVG/COBI/FTC/TDF weist neben einer dauerhaft guten Wirksamkeit mit rascher Absenkung der initialen Viruslast und geringer Resistenzentwicklung ein gutes Nebenwirkungsprofil auf.
- Als Vertreter der Klasse der INI mit einem distinkten viralen Enzym-Target ist EVG/COBI/FTC/TDF wirksam bei Patienten mit (Primär)Resistenzen gegen NNRTI und PI.

- EVG/COBI/FTC/TDF ist als INI-basiertes STR verfügbar, womit nicht nur der bislang ungedeckte medizinische Bedarf eines einmal täglich einzunehmenden INI-basierten Regimes gedeckt ist, sondern zusätzlich auch das Risiko für Resistenz-induzierende, selektive Nicht-Adhärenz eliminiert wird.

### **Wirksamkeit und Verträglichkeit**

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von EVG/COBI/FTC/TDF wurde in multizentrischen randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) im Vergleich zu den in den Deutsch-Österreichischen und anderen Leitlinien uneingeschränkt für die initiale Behandlung der HIV-1-Infektion empfohlenen Substanzkombinationen gezeigt. Die Studien GS-US-236-0102 [84] und GS-US-236-0104 [85] wurden gegen Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EFV/FTC/TDF) und die Studie GS-US-236-0103 [86] gegen Atazanavir/r (ATV/r) in Kombination mit Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (FTC/TDF) durchgeführt. Die Ergebnisse der drei Studien belegen die Nichtunterlegenheit von EVG/COBI/FTC/TDF gegenüber dem jeweiligen Komparator-Regime bei der Behandlung antiretroviral nicht-vorbehandelter Patienten.

In den Phase-III-Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0104 hatten zu Woche 48 88% [84] bzw. 90% [86] der Patienten in den jeweiligen EVG/COBI/FTC/TDF-Armen eine Virussuppression von <50 RNA-Kopien/mL (FDA Snapshot-Analyse); zu Woche 96 waren es noch 84% in Studie GS-US-236-102 [87] und 83% in Studie GS-US-236-103 [88]. In allen Behandlungsarmen wurde über den gesamten Beobachtungszeitraum von 96 Wochen ein Anstieg der CD4-Zellzahl beobachtet. In Studie GS-US-236-102 war der Anstieg zu Woche 48 unter EVG/COBI/FTC/TDF signifikant höher als unter EFV/FTC/TDF (239 Zellen/mm<sup>3</sup> vs. 206 Zellen/mm<sup>3</sup>; p=0,009) [87]. Die Wirksamkeit des Regimes war in beiden Studien unabhängig von Viruslast bzw. CD4-Zellzahl zu Baseline [84, 86]. Resistenzen traten mit maximal 2% nur selten auf.

In den Phase-III-Studien waren die Raten an Patienten mit abnormen Träumen, Schlaflosigkeit, Depression, Schwindel, skleralem Ikterus, Hyperbilirubinämie und Hautausschlag in den EVG/COBI/FTC/TDF-Armen geringer als in den anderen Studienarmen [84, 86-88] (siehe Tabelle 3-12). Neuropsychiatrische unerwünschte Ereignisse (47% vs. 66%, p<0,001) und Hautausschlag (21% vs. 31%, p=0,006) waren unter EVG/COBI/FTC/TDF weniger häufig als unter EFV/FTC/TDF. Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in allen Behandlungsarmen ähnlich gering (4% bis 7%) [87, 88]. Bis Woche 96 wurden nur wenige Studienabbrüche aufgrund renaler Toxizität, die im Zusammenhang mit Tenofoviridisoproxil berichtet werden, verzeichnet; in Studie GS-US-236-102 waren dies sieben Patienten (2%) unter EVG/COBI/FTC/TDF und in Studie GS-US-236-103 drei Patienten (0,8%) unter EVG/COBI/FTC/TDF und zwei Patienten (0,6%) unter ATV/r + FTC/TDF [87, 88]. Ein Anstieg der Serumkreatinin-Konzentration, der als Nebeneffekt von Cobicistat beobachtet wird, führte bis Woche 48 bei insgesamt drei Patienten in den EVG/COBI/FTC/TDF-Armen beider Studien zum Studienabbruch [84, 86]. Zwischen Woche 48 und 96 brachen insgesamt drei weitere Patienten die Studien ab: zwei Patienten unter EVG/COBI/FTC/TDF und ein Patient unter ATV/r + FTC/TDF in Studie GS-

US-236-103. Bei keinem der Patienten wurde eine renale Tubulopathie diagnostiziert [87, 88]. Insgesamt blieb die Serumkreatinin-Konzentration ( $\mu\text{mol/l}$  [mg/dl]) in den EVG/COBI/FTC/TDF-Armen nach einem initialen Anstieg bis Woche 96 konstant. Mediane Anstiege (mmol/l [mg/dl]) in Gesamtcholesterin (0,23 vs. 0,47 [9 vs. 18],  $p < 0,001$ ) und in LDL-Cholesterin (0,23 vs. 0,41 [9 vs. 16],  $p = 0,011$ ) waren bei Patienten im EVG/COBI/FTC/TDF-Arm der Studie GS-US-236-102 geringer als bei Patienten im EFV/FTC/TDF-Arm. Im Vergleich zu ATV/r + FTC/TDF war der Anstieg in Gesamtcholesterin bei EVG/COBI/FTC/TDF größer (0,36 vs. 0,21 [14 vs. 8],  $p = 0,046$ ), in LDL- und HDL-Cholesterin aber vergleichbar [87, 88]. Unter EVG/COBI/FTC/TDF wurde ein zu EFV/FTC/TDF vergleichbarer Anstieg in Triglyzeriden (mmol/l [mg/dl]) beobachtet (0,05 vs. 0,09 [4 vs. 8],  $p = 0,41$ ), während er im Vergleich zu ATV/r + FTC/TDF geringer war (0,06 vs. 0,18 [5 vs. 16],  $p = 0,012$ ) [87, 88]. Auch hinsichtlich der Knochendichte waren die Änderungen unter EVG/COBI/FTC/TDF geringer als unter ATV/r + FTC/TDF (Hüfte: -3,16 vs. -4,19,  $p = 0,069$ ; Wirbelsäule: -1,96 vs. -3,54,  $p = 0,049$ ) [88].

Tabelle 3-12: Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von EVG/COBI/FTC/TDF im Vergleich zu Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil bzw. Atazanavir/r + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil

	Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Studie GS-US-236-102)				Atazanavir/r + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Studie GS-US-236-103)			
	EVG/ COBI/ FTC/ TDF		EFV/ FTC/ TDF		EVG/ COBI/ FTC/ TDF		ATV/r+ FTC/ TDF	
	Woche 48	Woche 96	Woche 48	Woche 96	Woche 48	Woche 96	Woche 48	Woche 96
<b>Virussuppression: &lt;50 RNA-Kopien/mL</b>								
Virologischer Erfolg	88%	84%	84%	82%	90%	83%	87%	82%
Virologisches Versagen	7%	6%	7%	8%	5%	7%	5%	7%
Ohne Daten	5%	9%	9%	11%	5%	10%	8%	10%
<b>Unerwünschte Ereignisse (≥10% der Patienten)</b>								
Diarrhö	23%	+2%	19%	+5%	22%	+3%	27%	+4%
Übelkeit	21%	+1%	14%	+1%	20%	+1%	19%	+2%
Schwindel	7%	+1%	24%	+1%	-	-	-	-
Infektion der oberen Atemwege	14%	+7%	11%	+6%	15%	+4%	16%	+4%
Kopfschmerz	14%	+2%	10%	+2%	15%	+2%	12%	+3%
Nasopharyngitis	-	-	-	-	7%	+3%	8%	+3%
Sinusitis	7%	+2%	8%	+3%				
Rückenschmerzen	-	-	-	-	6%	+5%	4%	+2%
Abnorme Träume	15%	0	27%	+1%	-	-	-	-
Fatigue	11%	+1%	13%	+2%	14%	+1%	13%	+3%
Depression	9%	+3%	11%	+3%	6%	+4%	6%	+5%
Schlaflosigkeit	9%	+2%	14%	+2%	-	-	-	-
Hautausschlag	6%	+1%	12%	+2%	-	-	-	-
Skleraler Ikterus	-	-	-	-	0,6%	0	14%	0

Quellen: [84, 86-88]

Die Ergebnisse zu Woche 96 zeigen für EVG/COBI/FTC/TDF hohe Raten an Virussuppression bei gleichzeitig niedrigen Raten an Resistenzbildung. EVG/COBI/FTC/TDF war gut verträglich, und das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil unterschiedlich zu dem von EFV/FTC/TDF bzw. ATV/r + FTC/TDF. Insgesamt zeigen die Ergebnisse die

nachhaltige Wirksamkeit und Langzeitsicherheit von EVG/COBI/FTC/TDF bei der Behandlung antiretroviral nicht-vorbehandelter Patienten mit HIV-1-Infektion.

Zusammenfassend entspricht das STR EVG/COBI/FTC/TDF somit den geforderten Ansprüchen an eine antiretrovirale Therapie und deckt in einer Indikation, die eine lebenslange Therapie erfordert, den medizinischen Bedarf an neuen Therapieoptionen. Wie Raltegravir, dem anderen zugelassenen INI [89], zeichnet sich auch EVG/COBI/FTC/TDF durch eine sehr gute virologische Wirksamkeit bei rascher Absenkung der initialen Viruslast und sehr guter immunologischer Wirksamkeit aus [84, 86]. Als erstes INI-basiertes STR wird EVG/COBI/FTC/TDF nur einmal täglich in Form einer Tablette gegeben, was zum einen die dauerhafte Adhärenz und damit nachhaltige virale Suppression sichert und zum anderen das Risiko selektiver Nicht-Adhärenz mit konsekutiven klinischen Konsequenzen eliminiert. EVG/COBI/FTC/TDF stellt somit eine wichtige und notwendige hoch wirksame und gut verträgliche Therapieoption im Rahmen der nötigen individualisierten Therapie dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Robert Koch-Institut (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, Klinische Surveillance der HIV-Krankheit [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.

#### **Geschlechts und Altersverteilung**

Unter den ca. 78.000 HIV-infizierten Patienten im Jahr 2012 waren rund 63.000 (ca. 81%) Männer und etwa 15.000 Frauen. Der prozentuale Anteil an Männern mit Neuinfektion war im Vergleich dazu mit 88% (3.000 von 3.400 HIV-Neuinfektionen) noch einmal deutlich höher. Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (78,8%) häufiger als bei Frauen (19,4%; keine Angaben: 1,8%; Stand: 01.03.2012 [7]).

Ende 2012 lebten ca. 200 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren in Deutschland mit der Diagnose HIV. Dies entspricht einem Anteil von unter 1%. HIV-Infektionen traten in Deutschland in den letzten 10 Jahren vorwiegend bei 25- bis 40-Jährigen auf [7].

## Prävalenz

Die Zahl der Personen, die mit einer HIV-Infektionen leben, nimmt seit Mitte der 90er-Jahre kontinuierlich zu. Durch die Verfügbarkeit der hochwirksamen antiretroviralen Therapie versterben erheblich weniger Menschen mit 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 [90].

In der nachfolgenden Tabelle 3-13 ist die Prävalenz von HIV/Aids in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-13: Prävalenz von HIV/Aids in Deutschland

	2009 [91]	2010 [92]	2011 [93]	2012 [94]
Personen, die mit HIV/Aids leben	~67.000 (64.000-70.000)	~70.000 (63.000-83.000)	~73.000 (66.000-80.000)	~78.000 (66.000-91.000)
Männer mit HIV/Aids	~55.000 (52.000-57.500)	~57.000 (49.000-68.000)	~61.500 (56.000-68.000)	~63.000 (53.000-74.000)
Frauen mit HIV/Aids	~12.000 (11.700-12.500)	~13.000 (11.000-16.000)	~11.500 (10.000-13.000)	~15.000 (12.000-17.000)
darunter Kinder (<15 Jahre)	~200	~200	~200	~200
Personen mit nicht-diagnostizierter HIV-Erkrankung	nicht berichtet	nicht berichtet	~14.000 (12.000-15.000)	~14.000 (13.000-15.000)
Gesamtzahl HIV/Aids-Fälle seit Beginn der Epidemie	~86.500 (84.000-90.000)	~91.000 (82.000-103.000)	~100.000 (91.000-110.000)	~94.000 (84.000-110.000)
Patienten, die mit Aids leben	11.300	~12.000 <sup>1</sup>	nicht berichtet	nicht berichtet
Gesamtzahl Aids-Fälle seit Beginn der Epidemie	~36.500	~37.000 <sup>1</sup>	nicht berichtet	nicht berichtet
Todesfälle im jeweiligen Jahr	~550	~550	~500 (400-600)	~550 (530-580)
Gesamtzahl Todesfälle seit Beginn der Epidemie	~28.000	~29.000 (27.000-30.000)	~27.000 (25.000-30.000)	~27.000 (26.000-28.000)

<sup>1</sup> Errechnete Fälle aus 2009 und der neudiagnostizierten Aids-Fälle aus 2010.

Das RKI schätzt, dass Ende 2012 in Deutschland etwa 78.000 Menschen mit einer HIV-Infektion gelebt haben. Darunter waren, wie im Jahr 2011, schätzungsweise 14.000 Menschen mit nicht diagnostizierter HIV-Infektion. Die Zahl der Menschen, die mit Aids leben, wurde für die Jahre 2011 und 2012 nicht berichtet.

## Inzidenz (neu diagnostizierte Fälle)

In den Schätzungen vorangegangener 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 [90]. Das in der für das Jahr 2012 aktuellen Schätzung angewandte mathematische Modell ist eine Weiterentwicklung des Modells von 2011. Es schätzt die HIV-Infektionsinzidenz im Verlauf bis 2012 und darauf basierend die HIV-Prävalenz. In einigen Punkten und Annahmen unterscheidet es sich aber vom letztjährigen Modell, so dass die Ergebnisse der Schätzungen nicht direkt vergleichbar sind. Während im letzten Jahr noch die Schätzungen für die Bundesländer mit Hilfe einer Projektion aus der deutschlandweiten Schätzung abgeleitet werden mussten, steht in diesem Jahr erstmalig ein einheitliches Modell zur Verfügung, das direkt den Epidemieverlauf in den einzelnen Bundesländern nachvollzieht. Die bundesweiten Schätzungen ergeben sich dann als Summe der Länderschätzwerte [90].

Die geschätzte Zahl der HIV-Neuinfektionen ist nach einem in den letzten Jahren beobachteten Plateau von knapp 3.000 Neuinfektionen pro Jahr aktuell wieder leicht gestiegen und lag im Jahr 2012 bei etwa 3.400. Als mögliche Gründe für diesen leichten Anstieg werden Syphilis-Koinfektion und verändertes Schutzverhalten genannt [90]. Die Gesamtzahl der HIV-Erstdiagnosen wurde für das Jahr 2012 nicht berichtet. Die Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose bei bereits fortgeschrittenem Immundefekt ist nach dem Anstieg der letzten Jahre wieder leicht gesunken und wurde auf etwa 820 Fälle geschätzt.

In der nachfolgenden Tabelle 3-14 ist die Inzidenz von HIV/Aids in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-14: Inzidenz von HIV/Aids in Deutschland

	2009 [91]	2010 [92]	2011 [93]	2012 [94]
HIV-Neuinfektionen	~3.000	~3.000	~2.700 (2.400-3.000)	~3.400 (3.100-3.600)
Männer	~2.650	~2.700	~2.250 (2.000-2.500)	~3.000 (2.800-3.200)
Frauen	~350	~290	~450 (410-500)	~410 (360-500)
HIV-Erstdiagnosen	2.856 [95]	2.918 [95]	2.889 [7]	nicht berichtet
HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt <sup>1</sup>	542 [95]	~760 [95] <sup>2</sup>	~1.000 (900-1100)	~820 (750-890)
Männer	nicht berichtet	nicht berichtet	~900 (810-1.000)	~720 (650-770)
Frauen	nicht berichtet	nicht berichtet	~110 (100-130)	~110 (90-130)

<sup>1</sup> klinisches Aids oder <200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>

<sup>2</sup> nach Korrektur für Unterfassung

### Mit antiretroviraler Therapie behandelte HIV/Aids-Patienten in Deutschland

Tabelle 3-15 stellt die Zahl der HIV/Aids-Patienten dar, die in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2012 mit antiretroviraler Therapie behandelt wurden.

Tabelle 3-15: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten in Deutschland

	2009	2010	2011	2012
Personen, die mit HIV/Aids leben	~67.000 (64.000-70.000) [91]	~70.000 (63.000-83.000) [92]	~73.000 (66.000-80.000) [93]	~78.000 (66.000-91.000) [94]
Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten	~43.000 [96]	50.000 <sup>1</sup> [96]	~52.000 [93]	~50.000 [94]
Anteil, der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten	64,2% (61,4% - 67,2%)	71,4% (60,2% - 79,4%)	71,2% (65% - 78,8%)	64,1% (54,9% - 75,8%)
<b>Antiretrovirale Initialtherapie</b>	4.002 <sup>1</sup> (2.900-4.500)	~5.000 <sup>1</sup> (4.000-6.000) <sup>2</sup>	~5.000 <sup>1</sup>	~5.000 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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 (~50.000 behandelte HIV/Aids-Patienten im Jahr 2010).

Insgesamt wurden im Jahr 2010 ca. 75-80% der in Deutschland lebenden Personen mit einer HIV-Diagnose antiretroviral behandelt [95]. Die Gesamtzahl der antiretroviral Therapierten ist zwischen den Jahren 2009 und 2010 deutlich angestiegen und lag Ende 2012 bei geschätzt ca. 50.000 Personen [94]. Ausgehend von 78.000 an HIV oder Aids erkrankten Personen im Jahre 2012 verbleiben somit 28.000 Personen, die keine antiretrovirale Therapie erhielten. Da die vom RKI genannte Gesamtzahl sowohl die diagnostizierten Patienten als auch eine geschätzte Zahl von 14.000 nicht-diagnostizierten und demzufolge auch nicht therapierten HIV-Infizierten umfasst, verbleiben 14.000 Personen mit bekanntem HIV-Status, die derzeit nicht behandelt werden. Hierzu lassen sich die Deutsch-Österreichischen Leitlinien heranziehen: Gemäß Leitlinien-Empfehlung richtet sich der Therapiebeginn primär nach dem immunologischen Status und sekundär nach möglicherweise zusätzlich vorliegenden, so genannten „Risikofaktoren“ oder dem Einsatz der Therapie als Prävention zum Schutz eines HIV-negativen Partners [8]. Derzeit liegt die allgemeine Empfehlung zum Therapiebeginn gemäß Deutsch-Österreichischer Leitlinien bei einem Grenzwert von 350 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>; bei Vorliegen von Risikofaktoren wie beispielsweise einer Koinfektion mit Hepatitis B oder C oder einem vorliegenden kardiovaskulären Grundrisiko von >20% gemäß Framingham wird empfohlen, die Therapie bereits früher, genauer gesagt, zwischen 350 und 500 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> zu beginnen. Insofern ist davon auszugehen, dass der allergrößte Teil der derzeit 14.000 diagnostizierten, jedoch nicht behandelten Personen noch nicht therapiebedürftig ist oder den Therapiestart ablehnt. Gestützt wird diese Hypothese durch zusätzliche Daten des RKI, wonach etwa 40% aller Patienten bei Erstdiagnose oberhalb der CD4-Zellzahl von 350 Zellen/mm<sup>3</sup> liegen; etwa 10% der Patienten liegen sogar oberhalb von 500 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>. Zusammenfassend bedeutet dies, dass die übrigen 28.000 unbehandelten HIV-Infizierten entweder noch nicht diagnostiziert oder nicht therapiebedürftig sind, und daher derzeit in die Berechnung der behandelbaren Patienten nicht einbezogen werden dürfen.

Die über die letzten Jahre beobachtete Zunahme von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie wird mit der Änderung der Deutsch-Österreichischen Leitlinien begründet, nach der Patienten eine antiretrovirale Therapie bei Vorliegen bestimmter Faktoren bereits bei einer CD4-Zellzahl von 350-500 Zellen/mm<sup>3</sup> empfohlen bzw. indiziert ist [8]. Waren es im Jahr 2009 von ca. 43.000 aller mit einer antiretroviralen Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten noch 4.002 Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie begannen [96], so müssten es unter der Annahme, dass bei einem gleichbleibenden Verhältnis etwa 10% aller behandelten Patienten eine Initialtherapie bekommen, im Jahr 2010 ca. 5.000 Patienten gewesen sein. Unter der Annahme, dass sich dieser Trend fortsetzt, gehen wir auch für die Folgejahre 2011 und 2012 von 5.000 HIV-Infizierten aus, die mit einer antiretroviralen Therapie begonnen haben.

Die geschätzte Anzahl der Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie überstieg deutlich die Anzahl der neu diagnostizierten bzw. neuinfizierten Personen (Tabelle 3-14), was den erwähnten Trend zur früheren Therapie widerspiegelt.

*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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Tabelle 3-16: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2011 bis 2017

<b>Jahr</b>	<b>HIV-Neuinfektionen</b>	<b>Antiretrovirale Initialtherapie</b>	<b>Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten</b>
2011	~2.700 (2.400-3.000)	5.000 (4.000-6.000)	~52.000
2012	~3.400 (3.100-3.600)	5.000 (4.000-6.000)	~50.000
2013	3.000	5.000 (4.000-6.000)	60.000 (59.000-61.000)
2014	3.000	5.000 (4.000-6.000)	62.500 (61.500-63.500)
2015	3.000	5.000 (4.000-6.000)	65.000 (64.000-66.000)
2016	3.000	5.000 (4.000-6.000)	70.000 (69.000-71.000)
2017	3.000	5.000 (4.000-6.000)	75.000 (74.000-76.000)

Bis zum Ende 2012 wurden dem RKI für die Jahre 2011 und 2012 insgesamt ca. 2.700 bzw. 3.400 HIV-Neuinfektionen gemeldet [93, 94]. Der Schätzung des RKI zufolge leben außerdem 14.000 Personen in Deutschland, die mit HIV infiziert, aber noch nicht diagnostiziert sind [94]. Neben den jährlichen Neuinfektionen werden auch aus dieser Personengruppe in den nächsten Jahren neue HIV-Infektionen gemeldet werden. Es ist daher davon auszugehen, dass auch in den kommenden Jahren die Zahl der HIV-Erstdiagnosen stabil bei rund 3.000 Neuinfektionen jährlich liegen wird.

Die Anzahl der Patienten, die 2010 mit einer antiretroviralen Therapie begannen, lag mit ca. 5.000 Personen hingegen über der Zahl der neudiagnostizierten Patienten, was, wie oben

erwähnt, auf die Änderung der Deutsch-Österreichischen Leitlinien im Jahr 2008 zurückgeführt werden kann [96]. Unter der Annahme, dass die Neuinfektionen und -diagnosen nicht in einem nennenswerten Umfang zu- oder abnehmen, gehen wir von ca. 5.000 Patienten aus, die pro Jahr mit einer antiretroviralen Therapie beginnen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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).*

Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	4.143

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.*

Wie oben beschrieben, haben im Jahr 2010 ca. 5.000 Patienten mit einer antiretroviralen Initialtherapie begonnen. Zahlen für die Jahre 2011 und 2012 liegen nicht vor und wir übernehmen diese Zahl für die Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-18).

Eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF sollte bei Patienten mit einer berechneten Kreatinin-Clearance – im Folgenden bezeichnet als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) – unterhalb von 70 mL/min nicht eingeleitet werden. Zur Abschätzung der Patientenzahl wurden die Daten der D:A:D-Kohorte, einer prospektiven Kohorten-Kollaboration von >49.000 HIV-Infizierten aus 11 Kohorten in Europa, Australien und den Vereinigten Staaten herangezogen (D:A:D: Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs): Laut einer aktuellen Studie liegt der Baseline eGFR-Wert bei 35.192 analysierten HIV-positiven Personen bei 1.105 Patienten zwischen 30,1 - 60 mL/min, bei 8.030 Patienten zwischen 60,1 - 90 mL/min und bei 26.057 Patienten bei >90 mL/min [97]. Eingeschlossen wurden sowohl nicht-vorbehandelte als auch antiretroviral vorbehandelte HIV-Infizierte; es wird davon ausgegangen, dass die Verteilung der Baseline eGFR-Werte in beiden Gruppen gleich ist. Unter der Annahme, dass sich die Patientenzahlen in dem Bereich zwischen 60,1 - 90 mL/min entsprechend der Gesamtverteilung exponentiell verteilen, ergibt sich eine Patientenzahl von  $\approx 1.340$  Patienten zwischen 60 - 70 mL/min, eine Patientenzahl von  $\approx 2.680$  mit einer Baseline-eGFR zwischen 70 - 80 mL/min und  $\approx 4.020$  Patienten zwischen 80 - 90 mL/min. Demzufolge haben von den 35.192 analysierten HIV-Patienten in dieser Studie 32.757 (93,1%) eine Kreatinin-Clearance von >70 mL/min. Übertragen auf die 5.000 Patienten, die mit einer antiretroviralen Therapie beginnen, verbleiben 4.655 Patienten in der Zielpopulation.

Legt man 69.695.309 Bürger in Deutschland, die im Mai 2012 gesetzlich krankenversichert waren [98], und 8.949.500 Bürger in Deutschland, die im Juni 2011 privat krankenversichert waren [99], zugrunde, ergibt sich ein Anteil von **89%** an Bürgern, der gesetzlich krankenversichert war.

Tabelle 3-18: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Antiretrovirale Initialtherapie</b>	~5.000
<b>Anzahl der Patienten, die mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und eine Kreatinin-Clearance &gt;70 mL/min haben</b>	~4.655
<b>Anzahl der antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen GKV-Patienten (89%)</b>	~4.143

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV</b>
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	gering	4.143

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der HIV-Neudiagnosen bzw. -infektionen wurde, wie oben beschrieben, eine Zahl von ca. 4.143 antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten (Zielpopulation) ermittelt, die gesetzlich versichert sind, mit einer antiretroviralen Initialtherapie beginnen und eine berechnete Kreatinin-Clearance >70 mL/min haben.

Die Daten der klinischen Studien und der Subgruppenanalysen zu EVG/COBI/FTC/TDF zeigen, dass für diese Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind (Modul 4, Abschnitte 4.3.1). Somit kann der für

EVG/COBI/FTC/TDF beanspruchte Zusatznutzen auf die gesamte zugelassene Patientenpopulation übertragen werden.

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

#### Krankheitsbild, therapeutischer Bedarf

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien [8, 11, 15, 16, 43-49] und ausgewählter Sekundärliteratur [1, 100, 101] 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 (Angabe: berechnete Kreatinin-Clearance) stammen aus einer Präsentation zur D:A:D-Studie.

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] Rockstroh JK. 1. Einleitung. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2012: Medizin Fokus Verlag; 2012. S. 1-14.
- [2] O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. The New England journal of medicine. 1996 Feb 15;334(7):426-31.
- [3] Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, O'Malley PM, Holmberg SD. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. Aids. 1994 Aug;8(8):1123-8.
- [4] Lawn SD. AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. J Infect. 2004 Jan;48(1):1-12.
- [5] 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.
- [6] Robert Koch-Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Heft 31: HIV und AIDS. 2006. URL: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hiv\\_aids.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hiv_aids.pdf?blob=publicationFile) (aufgerufen am:

- [7] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin. 16. Juli 2012 / Nr. 28. 2012.
- [8] Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 04\_2012.2 vom 22.2. 2012. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf> (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [9] 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.
- [10] Donnelly CA, Bartley LM, Ghani AC, Le Fevre AM, Kwong GP, Cowling BJ, et al. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. HIV Med. 2005 May;6(3):170-8.
- [11] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services 2013. URL: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [12] Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ, Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Sep 1;31(1):11-9.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. Jama. 2012 Jul 25;308(4):387-402.
- [16] European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 6.1. November 2012. URL: <http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf> (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [17] 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.
- [18] Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. Lancet. 2010 Jul 3;376(9734):49-62.
- [19] Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2012. [www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de): Medizin Fokus Verlag; 2012.
- [20] Chesney M. Adherence to HAART regimens. AIDS Patient Care STDS. 2003 Apr;17(4):169-77.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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. *Annals of internal medicine*. 2000 Jul 4;133(1):21-30.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008 Jul 26;372(9635):293-9.
- [30] 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. *Annals of internal medicine*. 2007 Jan 16;146(2):87-95.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *Aids*. 2001 Jul 27;15(11):1369-77.
- [35] 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 STDS*. 2010 Feb;24(2):87-96.
- [36] 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.

- [37] 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.
- [38] 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. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jul 1;36(3):808-16.
- [39] Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000 Jun;30 Suppl 2:S171-6.
- [40] Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med*. 2008 Jun;31(3):213-24.
- [41] Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment-related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. *AIDS Patient Care STDS*. 2009 Nov;23(11):903-14.
- [42] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2004.
- [43] Antinori A, Marcotullio S, Ammassari A, Andreoni M, Angarano G, Armignacco O, et al. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. Update 2011. *The new microbiologica*. 2012 Apr;35(2):113-59.
- [44] Australasian Society for HIV Medicine (ASHM). HHS Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents with Australian commentary. 2012. URL: [http://arv.ashm.org.au/pdf/ARV\\_Guidelines\\_AustCommentary\\_March28.pdf](http://arv.ashm.org.au/pdf/ARV_Guidelines_AustCommentary_March28.pdf) (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [45] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB). Richtlijn HIV. 2.2. Keuze van antiretrovirale therapie bij naïeve volwassen patiënten. 2012 [29.11.2012]; Verfügbar unter: <http://www.nvhb.nl/>.
- [46] New York State Department of Health. Antiretroviral therapy. 2012. URL: <http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/antiretroviral-therapy-posted-04-26-2012.pdf> (aufgerufen am: 26.07.2012).
- [47] 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 2012. 2012. URL: [http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocConsensoTARGESIDA\\_PNS2012.pdf](http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocConsensoTARGESIDA_PNS2012.pdf) (aufgerufen am: 16.10.2012).
- [48] Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012. *HIV Med*. 2012 Sep;13 Suppl 2:1-85.
- [49] Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2010. 2010. URL: [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_2010\\_sur\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_medicale\\_des\\_personnes\\_infectees\\_par\\_le\\_VIH\\_sous\\_la\\_direction\\_du\\_Pr\\_Patrick\\_Yeni.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr_Patrick_Yeni.pdf) (aufgerufen am: 16.10.2012).

- [50] Maggiolo F, Fregosi S, Bortolussi P, Marcotullio S, Murri R, editors. Single Tablet Regimen (STR) enhance patients' acceptability of HAART. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 2012; Glasgow
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] Gilead Sciences GmbH. Übersicht über die in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien empfohlenen Substanzen für die Initialtherapie. 2013.
- [54] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Oktober 2011. 2011.
- [55] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Juni 2012. 2012.
- [56] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: August 2012. 2012.
- [57] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [58] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Oktober 2011. 2011.
- [59] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [60] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [61] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Videx 125 mg/200 mg/250 mg/400 mg magensaftresistente Hartkapseln (Didanosin). Stand der Information: März 2009. 2009.
- [62] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [63] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [64] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Juli 2011. 2011.
- [65] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Ralpivirin). Stand der Information: November 2011. 2011.
- [66] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Crixivan 200 mg/400 mg Hartkapseln (Indinavir). Stand der Information: Februar 2012. 2012.
- [67] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: Oktober 2010. 2010.
- [68] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [69] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Zerit 20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln (Stavudin). Stand der Information: April 2011. 2011.
- [70] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: September 2012. 2012.

- [71] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [72] Roche Pharma AG. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [73] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juli 2011. 2011.
- [74] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: September 2012. 2012.
- [75] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Mai 2011. 2011.
- [76] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Mai 2012. 2012.
- [77] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [78] Eron JJ, Jr., Rockstroh JK, Reynes J, Andrade-Villanueva J, Ramalho-Madruga JV, Bekker LG, et al. Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet infectious diseases*. 2011 Dec;11(12):907-15.
- [79] Willig JH, Abrams S, Westfall AO, Routman J, Adusumilli S, Varshney M, et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Aids*. 2008 Oct 1;22(15):1951-60.
- [80] 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. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Glasgow 2012. p. P14.
- [81] Murri R, Fregosi S, Bortolussi P, Marcotullio S, Maggiolo F. Among once-daily regimens, STR are associated with better adherence. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Glasgow 2012. p. P016.
- [82] 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; Glasgow 2012. p. P001.
- [83] Vera J, Aragão F, Guimarães M, Vaz Pinto I. Benefits of ART simplification on adherence, clinical and economic outcomes. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Glasgow 2012. p. P005.
- [84] Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet*. 2012 Jun 30;379(9835):2439-48.
- [85] Cohen C, Elion R, Ruane P, Shamblaw D, DeJesus E, Rashbaum B, et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *Aids*. 2011 Mar 27;25(6):F7-12.
- [86] DeJesus E, Rockstroh JK, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate

- versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Jun 30;379(9835):2429-38.
- [87] Zolopa A, Gallant J, Cohen C, Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (Quad) has durable efficacy and differentiated safety compared to efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF at week 96 in treatment-naive HIV-1-infected patients. *J Int AIDS Soc*. 2012;15(Suppl 4):18219.
- [88] Rockstroh J, DeJesus E, Henry K, Molina J, Gathe J, Wei X, et al. Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF (Quad) has durable efficacy and differentiated safety compared to atazanavir boosted by ritonavir plus emtricitabine/tenofovir DF at week 96 in treatment-naive HIV-1-infected patients. *J Int AIDS Soc*. 2012;15(Suppl 4):18220.
- [89] Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Sep 5;374(9692):796-806.
- [90] Robert Koch-Institut. Zum Welt-AIDS-Tag. 26. November 2012. *Epidemiologisches Bulletin*. 2012;Nr. 47.
- [91] Robert Koch-Institut. Zum Welt-AIDS-Tag. 30. November 2009. *Epidemiologisches Bulletin*. 2009;Nr. 48.
- [92] Robert Koch-Institut. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts. Stand: Ende 2010. HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten. 2010.
- [93] Robert Koch-Institut. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts. Stand: Ende 2011. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. 2011.
- [94] Robert Koch-Institut. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts. Stand: Ende 2012. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. 2012.
- [95] Robert Koch-Institut. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Bericht zur Entwicklung im Jahr 2010 aus dem Robert Koch-Institut. 30. Mai 2011. *Epidemiologisches Bulletin*. 2011;Nr. 21.
- [96] Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D, et al., editors. 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; 2011; Hannover.
- [97] 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. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013). 2013.
- [98] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Mai 2012 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 4. Juni 2012. 2012.
- [99] Verband der privaten Krankenversicherung e.V. Zahlenbericht der privaten Krankenversicherung 2010/2011. 2012.
- [100] Hoffmann C. 6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2012: Medizin Fokus Verlag; 2012. S. 64-110.
- [101] Hoffmann C. 6.6. Mit welcher ART anfangen? In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2012: Medizin Fokus Verlag; 2012. S. 171-95.

### **3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

#### **3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Behandlung (Tage)
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- disoproxil (zu bewertendes Arzneimittel)	antiretroviral nicht- vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	einmal täglich eine Filmpille oral (1x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht- vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	einmal täglich je eine Filmpille oral (2x365 Tabletten) oder einmal täglich eine Filmpille oral (1x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht- vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	einmal täglich eine Hartkapsel oral und einmal täglich je eine Filmpille oral (3x365 Tabletten/ Hartkapseln)	kontinuierlich	365
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht- vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	zweimal täglich und einmal täglich eine Filmpille oral (3x365 Tabletten)	kontinuierlich	365

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

Für EVG/COBI/FTC/TDF ist die Zielpopulation mit der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch.

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

Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [2-8].

Die Kombination Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil ist zum einen als Fixkombination Atripla® (Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil

600 mg/200 mg/245 mg) und zum anderen als eine Kombination von Sustiva® (Efavirenz 600 mg) und Truvada® (Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg) erhältlich. Nach der Einstellung auf die Kombination aus Truvada® + Sustiva® wird meist nach etwa drei Monaten auf Atripla® umgestellt. Die Einstellung auf Truvada® + Sustiva® erfolgt in der Regel von vornherein mit der Zielsetzung, den Patienten auf das STR umzustellen. Da der Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit den jeweiligen Wirkstoffen und deren Dosierungen erfolgt, unabhängig von der Darreichungsform [9], werden im Folgenden beide Kombinationen aufgeführt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 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 3-20). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</b>
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zu bewertendes Arzneimittel)	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	365
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	365
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	365
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	365

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. 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 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zu bewertendes Arzneimittel)	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 = 73,0 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil oder Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	365 Tabletten/Jahr mit: Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr oder 365 Tablette/Jahr mit Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73,0 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	365 Tabletten/Jahr mit: Atazanavir: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: 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
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 0,4 g x 2 x 365 Tage = 292 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

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 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 Elvitegravir und Cobicistat wurden der Fachinformation für EVG/COBI/FTC/TDF entnommen [7].

Die Angaben zu den DDD von Efavirenz, Atazanavir, Ritonavir, Raltegravir, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil wurden der amtlichen Auflistung der DDD des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) entnommen [10].

Die offiziellen DDD-Angaben zu Efavirenz, Atazanavir, Ritonavir, Raltegravir, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil entsprechen der Dosierung der einzelnen Wirkstoffe, wie sie in der Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel angegeben sind [2, 4-6, 8].

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

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 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 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (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*
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zu bewertendes Arzneimittel)	3-Monatspackung: Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin Tenofoviridisoproxil (Stribild 150 mg/150 mg/ 200 mg/245 mg Filmtabletten) 5.227,98 €	4.551,24 €
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	3-Monatspackung: Efavirenz (SUSTIVA 600 mg Filmtabletten 3x30x1 Stück): 1.264,26 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,66 € oder 3-Monatspackung: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (ATRIPLA 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.754,82 €	1.103,88 €  2.092,09 €  3.222,02 €

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (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*</b>
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	3-Monatspackung: Atazanavir (REYATAZ 300 mg Hartkapseln 90 Stück): 2.510,41 €  3-Monatspackung: Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,75 €  3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,66 €	2.188,41 €   147,88 €  2.092,09 €
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1-Monatspackung: Raltegravir (ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 60 Stück): 883,17 €  3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,66 €	771,02 €  2.092,09 €

\* Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-23 beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe (Stand: 01.06.2013) [11-16].

Die in Tabelle aufgeführten Kosten basieren auf der ab 01.01.2013 gültigen Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten. Die Rechnung wird exemplarisch für Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (3x30 Stk./Packung) dargestellt:

- Der Apothekenabgabepreis inklusive Mehrwertsteuer (AVP-B) beläuft sich auf **5.227,98 €** pro Packung und ergibt sich wie folgt:
  - Apothekeneinkaufspreis (AEP)  
= Herstellerabgabepreis (ApU; 4.218,69 €) + Großhandelszuschlag (3,15%, jedoch höchstens 37,80 €) + Festzuschlag (0,70 €) = **4.257,19 €**
  - Apothekenabgabepreis (netto) (AVP-N)  
= AEP (4.257,19 €) + 3% Apothekenzuschlag (127,72 €) + fixer Apothekenzuschlag (8,35 €) = **4.393,26 €**
  - AVP-B = AVP-N (4.393,26 €) + 19% Mehrwertsteuer (834,72 €) = **5.227,98 €**
- Davon werden 16% (674,99 €) vom ApU (4.218,69 €) gemäß § 130a Abs. 1a SGB V [17] und 1,75 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [18] abgezogen<sup>1</sup>.

Daraus ergeben sich Kosten für die GKV in der Höhe von **4.551,24** (5.227,98 - 674,99 - 1,75) € pro Packung (3x30 Stk./Packung).

Die Berechnung wurde entsprechend für die weiteren Arzneimittel durchgeführt.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl*

<sup>1</sup> Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.

bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zu bewertendes Arzneimittel)	antiretroviral nicht- vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	keine		
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht- vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	keine		
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht- vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	keine		
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht- vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	keine		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 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 ist bei 10-12% der Patienten vor Beginn einer Therapie mit Primärresistenzen zu rechnen [19, 20]. 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].

Auch die Überwachung der Nierenfunktion fällt sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie in gleichem Ausmaß an und stellt somit keinen Unterschied dar.

Entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen bestehen somit bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [2-8]. Somit sind hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro</b>
nicht zutreffend	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Es bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [2-8]. Somit sind hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

*Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25*

(Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-17 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-19 (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 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zu bewertendes Arzneimittel)	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	keine		
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	keine		
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	keine		
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	keine		

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-17, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-19) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro*	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro**
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zu bewertendes Arzneimittel)	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	18.457,81 €	76.470.706,83 €
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil oder Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	4.476,85 € + 8.484,59 € <u>12.961,44 €</u>  oder  <u>13.067,08 €</u>	18.547.589,55 € + 35.151.656,37 € <u>53.699.245,92 €</u>  oder  <u>54.136.912,44 €</u>
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	8.875,22 € + 599,74 € + 8.484,59 € <u>17.959,55 €</u>	36.770.036,46 € + 2.484.722,82 € + 35.151.656,37 € <u>74.406.415,65 €</u>
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	antiretroviral nicht-vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	9.380,74 € + 8.484,59 € <u>17.865,33 €</u>	38.864.405,82 € + 35.151.656,37 € <u>74.016.062,19 €</u>
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-17, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-19 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. * Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.			

Die Berechnungen in der Tabelle 3-27 entsprechen den kompletten Jahrestherapiekosten für 2013 (12 Monate). An dieser Stelle ist zu beachten, dass EVG/COBI/FTC/TDF erst ab dem 17.06.2013 kommerziell in Deutschland erhältlich sein wird.

### 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 sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Folgenden werden die Kontraindikation von EVG/COBI/FTC/TDF und ihr Einfluss auf die Versorgungsanteile dargestellt [21]:

*Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin (Urion® [22] und andere)*

Alfuzosin ist ein Alpha-1-Adrenorezeptor Antagonist, der eingesetzt wird zur symptomatischen Behandlung der funktionellen Symptome der benignen Prostatahyperplasie. Alfuzosin wird überwiegend über CYP450-3A4 metabolisiert, weshalb eine Kombination mit CYP450-3A Inhibitoren, wie Cobicistat kontraindiziert ist.

Alternativ stehen andere Alpha-1-Adrenorezeptor-Antagonisten, wie z. B. Tamsulosin (Omnicep® [23] und andere) mit gleicher Indikationsstellung zur Verfügung.

*Antiarrhythmika: Amiodaron (Cordarex® [24] und andere), Chinidin (Cordichin® [25])*

Amiodaron ist ein Antiarrhythmikum der Klasse III und wird als Kaliumantagonist eingesetzt zur Behandlung symptomatischer und behandlungsbedürftiger tachykarder supraventrikulärer Herzrhythmusstörungen, wie z. B. atrioventrikulärer-junktionaler Tachykardien, supraventrikulärer Tachykardien bei Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder paroxysmale Vorhofflimmern. Amiodaron wird umfassend hepatisch metabolisiert und eine Hemmung von CYP450-3A, wie durch Cobicistat, kann zu einem deutlichen Anstieg des Plasmaspiegels von Amiodaron führen. Dies ist insbesondere aufgrund der langen Halbwertszeit von Amiodaron relevant. Zusätzlich ist Amiodaron ebenfalls ein Inhibitor des p-Glykoproteins und hemmt über eine Blockade des OCT2, wie Cobicistat durch eine Blockade von MATE1, die renale Ausscheidung von Kreatinin.

Alternativ stehen als Antiarrhythmika der Klasse III mit gleicher Indikationsstellung und ohne relevante hepatische Metabolisierung z. B. Sotalol (Sotalex® [26] und andere) zur Verfügung.

Chinidin ist ein Antiarrhythmikum der Klasse Ia und wird als Natriumkanalblocker eingesetzt zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit persistierendem (chronischem) Vorhofflimmern nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion sowie zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit symptomatischem, paroxysmalem Vorhofflimmern. Chinidin steht in Deutschland nur noch als Fixkombination mit Verapamil zur Verfügung. Chinidin ist Substrat und Inhibitor von CYP450-3A4 und darf daher nicht mit Cobicistat kombiniert werden.

Die Verwendung von Chinidin als Antiarrhythmikum ist heute begrenzt - alternativ stehen neben anderen Behandlungsstrategien (Arrhythmika der Klasse III, Digitalisglykoside etc.) auch Prajmalin (Neo-Gilurytmal®) zur Verfügung.

*Antikonvulsiva: Carbamazepin (Tegretal<sup>®</sup> [27] und andere), Phenobarbital (Luminal<sup>®</sup> [28] und andere), Phenytoin (Phenhydan<sup>®</sup> [29] und andere)*

Carbamazepin ist ein Antikonvulsivum, das zur Behandlung eines weiten Spektrums epileptischer Zustandsbilder Anwendung findet. Zusätzlich wird Carbamazepin auch zur Behandlung von Neuropathien sowie als Mood-Stabilizer in der Behandlung bipolarer Zustandsbilder eingesetzt. Carbamazepin ist ein starker Induktor des CYP450-3A4, weshalb eine gleichzeitige Verabreichung mit Cobicistat zu einem Abfall der Cobicistat-Konzentration und damit zu einer Wirkungslosigkeit des Boosters führen würde. Zudem induziert Carbamazepin über den gleichen Mechanismus den Abbau von Elvitegravir.

Alternativ steht für die Behandlung epileptischer Zustandsbilder der Metabolit Oxcarbazepin (Trileptal<sup>®</sup> [30] und andere) zur Verfügung, der nicht über entsprechende hepatische Eigenschaften verfügt. Zur Behandlung von neuralgischen Zustandsbildern stehen alternative Behandlungsansätze aus dem Bereich der Antikonvulsiva wie z. B. Gabapentin (Neurontin<sup>®</sup> [31] und andere) zur Verfügung. Als Mood-Stabilizer stehen diverse weitere therapeutische Ansätze, wie Lithium, Valproat oder Antipsychotika zur Verfügung.

Phenobarbital ist ein Barbitursäure-Derivat, das angewendet wird, zur Behandlung der Epilepsie (Grand mal, Impulsiv-Petit mal), zum Grand-mal-Schutz bei Petit-mal-Anfällen im Kindesalter sowie intravenös im Status epilepticus. Phenobarbital wird umfassend hepatisch auch unter Einbeziehung des CYP450-3A Systems metabolisiert und darf daher nicht zusammen mit Cobicistat verabreicht werden.

Alternativ steht für die Behandlung epileptischer Zustandsbilder ein weites Spektrum alternativer Antikonvulsiva zur Verfügung. Die Prävention von Grand-mal Zustandsbildern bei pädiatrischem Petit-mal ist für EVG/COBI/FTC/TDF aufgrund der Zulassungssituation nicht relevant. Für die akute Behandlung des Status epilepticus stehen andere intravenöse Behandlungsstrategien, wie Clonazepam (Rivotril<sup>®</sup> [32] und andere) oder anaesthesiologische Verfahren zur Verfügung.

Phenytoin wird zur Behandlung epileptischer (Grand-mal und andere) Zustandsbilder sowie zur Prophylaxe epileptischer Ereignisse bei neurochirurgischen Eingriffen eingesetzt. Eine Hemmung des CYP450-3A Systems, wie durch Cobicistat, kann zu einem Anstieg des Phenytoin-Plasmaspiegels, bzw. seiner Metaboliten führen, was aufgrund der extrem langen Halbwertszeit der Substanzen von klinischer Relevanz ist.

Zur Behandlung epileptischer Zustandsbilder stehen diverse andere antikonvulsive Behandlungsstrategien zur Verfügung. Zur Prophylaxe epileptischer Ereignisse bei neurochirurgischen Eingriffen stehen zumindest in beschränktem Umfang andere intravenöse Antikonvulsiva, wie z. B. Clonazepam (Rivotril<sup>®</sup> [32]) zur Verfügung. Die klinische Relevanz, bzw. Häufigkeit ist aber aufgrund der geringen Zahl neurochirurgischer Eingriffe gering.

*Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin (Eremfat<sup>®</sup> [33] und andere)*

Rifampicin wird eingesetzt zur Kombinationstherapie der Tuberkulose sowie je nach Darreichungsform auch zur Kombinationsbehandlung bei Lepra und Buruli ulcus sowie zur Therapie von Infektionen mit sensiblen „atypischen“ Mykobakterien und zur Meningokokken-Meningitis-Prophylaxe. Rifampicin ein starker Induktor von CYP450-3A4 und kann daher aufgrund eines potentiellen Verlustes der Wirksamkeit von Cobicistat sowie der Induktion des Abbaus von Elvitegravir nicht mit diesem zusammen eingesetzt werden.

Alternativ und von Leitlinien bevorzugt steht Rifabutin (Mycobutin<sup>®</sup> [34]) für alle mykobakteriellen Infektionen zur Verfügung, auch wenn hier aufgrund der notwendigen Dosisreduktion und des notwendigen verstärkten Monitorings von unerwünschten Arzneimittelwirkungen keine klare Behandlungsempfehlung gegeben werden kann. Zur Prophylaxe von Meningokokken-Meningitiden stehen alternativ entsprechende Impfstoffe zur Verfügung.

*Ergotaminderivate: Ergotamin (Ergo-Kranit<sup>®</sup> [35]), Dihydroergotamin (Dihyergot<sup>®</sup> [36] und andere)*

Ergotaminpräparate werden heute aufgrund ihrer hohen Toxizität nur noch selten klinisch angewandt. Ergotamin (Ergo-Kranit<sup>®</sup> [35]) wird angewandt zur Therapie der Migräne. Die vorliegenden Daten zur Metabolisierung von Mutterkornalkaloiden sind unzureichend, aufgrund des Risikos verstärkter Vasokonstriktion und der hohen Toxizität darf Ergotamin jedoch nicht zusammen mit EVG/COBI/FTC/TDF eingesetzt werden.

Alternativ stehen neben nichtsteroidalen Antirheumatika auch diverse Triptane für die Therapie behandlungsbedürftiger Migränezustände zur Verfügung und werden hier auch von den Leitlinien der Fachgesellschaften empfohlen.

Dihydroergotamin (Dihyergot<sup>®</sup> [36] und andere) wird klinisch zur Behandlung hypotoner Zustandsbilder eingesetzt. Auch hier besteht in Kombination mit EVG/COBI/FTC/TDF das Risiko einer verstärkten Vasokonstriktion. Alternativ stehen für die Behandlung klinisch relevanter hypotoner Zustände andere adrenerge Substanzen wie Amezinium (Gutron<sup>®</sup> [37, 38]) oder im klinischen Umfeld die Kombination aus Cafedrin und Theodrenalin (Akrinor<sup>®</sup> [39]) zur Verfügung.

*Wirkstoffe zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität: Cisaprid (ehemals: Propulsin<sup>®</sup>)*

Cisaprid ist aufgrund des Einflusses auf das Reizleitungssystem des Herzens mit dem Risiko einer klinisch signifikanten Verlängerung des QT-Intervalls und konsekutiver maligner ventrikulärer Arrhythmien nicht mehr im Handel.

*Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (Hypericum perforatum) (Neuroplant<sup>®</sup> [40] und andere)*

Johanniskraut (Hypericum perforatum) wird als Phytopharmakon aber auch im OTC und Nahrungsergänzungsumfeld zur Therapie leichter- bis mittelschwerer depressiver Zustandsbilder eingesetzt. Johanniskraut wirkt pharmakologisch als Serotonin-

Wiederaufnahmehemmer. Johanniskraut ist ein starker Induktor von CYP450-3A4 und darf daher nicht in Kombination mit boosterungspflichtigen Wirkstoffen, wie Elvitegravir eingesetzt werden.

Johanniskraut wird in den meisten Leitlinien nicht mehr zur Therapie depressiver Zustandsbilder empfohlen. Alternativ stehen chemisch definierte Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, wie z. B. Sertralin (Zoloft<sup>®</sup> [41] und andere) oder kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zur Verfügung.

Aufgrund des breiten, dem Patienten z. T. nur zum Teil oder gar nicht bewussten Gebrauchs als Monosubstanz oder als Teil pflanzlicher (Tee-)Zubereitungen ist hier eine ausdrückliche Aufklärung der Patienten notwendig. Da über den Gebrauch dieser Zubereitungen keine verwertbaren Statistiken vorliegen ist eine Abschätzung des möglichen Einflusses auf die Verordnung von EVG/COBI/FTC/TDF im Indikationsbereich nicht möglich.

*HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin (Lovastatin-ratiopharm<sup>®</sup> [42] und andere), Simvastatin (Zocor<sup>®</sup> [43] und andere)*

HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) werden zur Therapie der primären Hypercholesterolämie oder der kombinierten Hyperlipidämie eingesetzt. Lovastatin und Simvastatin werden überwiegend über das CYP450-3A4 metabolisiert, weshalb eine Kombination mit Cobicistat zu einem erheblichen Anstieg des Plasmaspiegels der Statine führen könnte. Dies bedingt das Risiko dosisabhängiger potentiell lebensbedrohlicher Rhabdomyolysen.

Alternativ stehen andere Statine mit alternativem Metabolismus, wie Pravastatin (Pravasin<sup>®</sup> protect [44] und andere) oder Fluvastatin (Locol<sup>®</sup> [45] und andere), mit geringerem Empfehlungsgrad auch Pitavastatin in der gleichen Indikation zur Verfügung.

*Neuroleptika: Pimozid (Orap<sup>®</sup> [46])*

Pimozid wird zur Erhaltungstherapie psychotischer Zustandsbilder im Rahmen schizophrener Erkrankungen eingesetzt. Aufgrund der hohen Kardiotoxizität und des erheblichen Interaktionsspektrums ist der Wirkstoff in vielen Ländern bereits nicht mehr verfügbar oder wird in Leitlinien nicht mehr empfohlen. Die Kombination von Pimozid mit CYP450-3A-Hemmstoffen wie Cobicistat führt zur erheblichen Erhöhung der Pimozid-Plasmaspiegel und damit zum Risiko der o. g. kardiotoxischen Effekte.

Alternativ stehen im gleichen Indikationsbereich zahlreiche klassische (tri- und tetrazyklische) sowie atypische Antipsychotika zur Verfügung.

*PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) (Revatio<sup>®</sup> [47])*

Sildenafil wird in hohen therapeutischen Dosen als Phosphodiesterasehemmstoff zur Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingesetzt. Sildenafil wird wesentlich über das CYP450-3A4 verstoffwechselt, weshalb eine Kombination mit Cobicistat aufgrund des

Risikos erhöhter Plasmaspiegel von Sildenafil und eines verstärkten Abfalls des pulmonal-arteriellen Drucks kontraindiziert ist.

Die Therapie der PAH ist hochindividuell und eine Infektion mit HIV-1 ist ein möglicher Risikofaktor zur Entwicklung einer PAH. Alternativ stehen jedoch sowohl orale PDE-5 Hemmer (Tadalafil (Adcirca<sup>®</sup> [48])) für die orale Therapie oder auch andere Therapiestrategien, wie Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan (Tracleer<sup>®</sup> [49]), Ambrisentan (Letairis<sup>®</sup>): in Deutschland nicht verfügbar) oder auch intravenöse und inhalative Behandlungsformen (Epoprostenol) zur Verfügung.

*Sedativa/Hypnotika: oral verabreichtes Midazolam (Dormicum<sup>®</sup> [50] und andere) Triazolam (in Deutschland nicht verfügbar)*

Midazolam wird als Benzodiazepin-Derivat in oraler Form ausschließlich zur Prämedikation bei therapeutischen oder diagnostischen Eingriffen verwendet. Midazolam wird nahezu ausschließlich über das CYP450-3A System hydroxyliert. Eine Inhibition dieses Systems durch Cobicistat kann zu einem erheblichen kurz- aber auch langfristigen Anstieg des Midazolam-Plasmaspiegels bzw. seiner Metaboliten mit z. T. lebensbedrohlichen Konsequenzen (Sedierung, Ateminsuffizienz) führen. Eine Kombination ist daher kontraindiziert.

Alternativ stehen zur Prämedikation andere Benzodiazepin-Derivate oder sedierende niedrigpotente tri- und tetrazyklische Antidepressiva zur Verfügung.

Aufgrund der verfügbaren alternativen Therapieoptionen ergeben sich durch die Kontraindikationen keine Einschränkungen der Versorgungsanteile.

Aufgrund von Primärresistenzen gegen einen oder mehrere Bestandteile ist die Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF für einige Patienten nicht geeignet. Eine Studie aus Nordrhein-Westfalen zeigte Resistenzen gegen NRTI bei 5,8% der untersuchten Patienten [20].

Eine Resistenzanalyse für die Integrase ist aufgrund der niedrigen Rate an Primärresistenzen in der Regel nicht erforderlich [1].

Durch die Primärresistenzen ist laut der aktuellen Datenlagen somit bei 5,8% der Patienten eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF nicht angezeigt. Bezogen auf die 4.143 Patienten in der Zielpopulation sollten aufgrund von Primärresistenzen 240 Patienten nicht mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelt werden.

In den hier vorgelegten klinischen Studien GS-236-0102, GS-236-0103 und GS-236-0104 zu nicht-vorbehandelten Patienten haben insgesamt durchschnittlich 7% Patienten die Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TDF innerhalb der jeweiligen Beobachtungsdauer abgebrochen. Im klinischen Versorgungsalltag sind etwas niedrigere Abbruchraten von ca. 5% für EVG/COBI/FTC/TDF bei beiden Patientenpopulationen (nicht-vorbehandelt und vorbehandelt) zu erwarten. Zum einen werden die Patienten in einem Studien-Setting enger

und intensiver monitoriert, zum anderen führt die Verblindung dazu, dass der Prüfarzt eine bestimmte Nebenwirkung nicht zuordnen und entsprechende Empfehlungen aussprechen kann. Treten beispielsweise gastrointestinale Nebenwirkungen unter NNRTI auf, wird der Behandler eher eine nicht-medikationsbedingte Ursache erwarten und entsprechend agieren als bei gastrointestinalen Nebenwirkungen unter PI/r - dieses Vorgehen ist in einem verblindeten Studiensetting nicht möglich.

Tabelle 3-28: Reduktion der Patientenpopulation durch Kontraindikationen, Primärresistenzen und Therapieabbrüche

Bezeichnung der Patientenpopulation	Patientenpopulation (Anzahl)
Zielpopulation	4.143
davon Patienten ohne Kontraindikation	4.143
davon Patienten ohne Primärresistenzen (Primärresistenzrate: 5,8%)	3.903
davon Patienten, die die Behandlung nicht abbrechen (geschätzte Abbruchrate: 5%)	3.708

Aufgrund der Vorteile sowie der breiten Einsatzmöglichkeit von EVG/COBI/FTC/TDF (gute Wirksamkeit unabhängig von der Ausgangsviruslast, gutes Verträglichkeitsprofil, Wirksamkeit bei Patienten mit (Primär-)Resistenzen gegen andere 3. Partner, Formulierung als STR) wird mit einem raschen und dynamischen Einsatz in beiden relevanten Patientensegmenten gerechnet. Hinsichtlich des Einsatzes bei nicht-vorbehandelten Patienten wird erwartet, dass im ersten Jahr (2013) etwa 10% der nicht-vorbehandelten Patienten im Jahresmittel auf EVG/COBI/FTC/TDF eingestellt werden. In 2014 wird ein Anstieg des Marktanteils in diesem Segment auf ca. 22% (Jahresmittel 2014), im Folgejahr auf etwa 23% erwartet (Jahresmittel 2015).

*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.*

Durch Primärresistenzen und Behandlungsabbrecher reduziert sich die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (siehe 3.2.4) auf 3.708 Patienten. Für die Kalkulation der erwarteten Jahrestherapiekosten für 2014 und 2015 wird für diese Berechnung von einer annähernd gleichen Anzahl an HIV/Aids-Patienten ausgegangen, die in diesen Jahren eine antiretrovirale Therapie beginnen. Unter der Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile von 10% für 2013 (371 Patienten aus dem Jahr 2013), 22% für 2014 (816 Patienten aus dem Jahr 2014 + 371 Patienten aus dem Jahr 2013) und 23% für 2015 (853 Patienten aus dem Jahr 2015 + 816 Patienten aus den Jahren 2014 + 371 Patienten aus dem Jahr 2013) reduzieren sich die GKV-relevanten Kosten auf 6.847.847,51 € im Jahr 2013. Für die Jahre 2014 und 2015 würden GKV-relevante Kosten von 21.909.420,47 € bzw. 37.653.932,40 € anfallen.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die aktuellen Preisangaben wurden der Lauertaxe (Stand 01.05.2013) entnommen. Informationen zu den zusätzlichen GKV-Leistungen sowie zu den Dosierungen beruhen auf den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel. Die Angaben zu den DDD stammen aus der amtlichen Auflistung des WiDO.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 04\_2012.2 vom 22.2. 2012. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf> (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [2] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: September 2012. 2012.
- [3] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [4] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: August 2012. 2012.
- [5] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Juni 2012. 2012.
- [6] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juli 2011. 2011.
- [7] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Mai 2013. 2013.
- [8] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-063. Kombination Elvitegravir und Cobicistat und Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten. 2013 21.02.2013.
- [10] Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. 12. Auflage Ausgabe. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO); 2013.

- [11] Lauer-Taxe online. Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [12] Lauer-Taxe online. Sustiva 600 mg Filmtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [13] Lauer-Taxe online. Isentress 400 mg Filmtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [14] Lauer-Taxe online. Norvir 100 mg Filmtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [15] Lauer-Taxe online. Reyataz 300 mg Hartkapseln. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [16] Lauer-Taxe online. Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [17] Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 20. Dezember 2012 (BGBl. I S. 2789) geändert worden ist, § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer (2012).
- [18] Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 20. Dezember 2012 (BGBl. I S. 2789) geändert worden ist, § 130 Rabatt (2012).
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M, Hrsg. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2008.
- [22] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Urion 2,5 mg Filmtabletten (Alfuzosinhydrochlorid). Stand der Information: Juni 2012. 2012.
- [23] Astellas Pharma GmbH. Fachinformation Omnic Ocas 0,4 mg Retardtabletten (Tamsulosinhydrochlorid). Stand der Information: Oktober 2006. 2006.
- [24] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Cordarex 200 mg Tabletten (Amiodaronhydrochlorid). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [25] Abbott GmbH & Co. KG. Fachinformation Cordichin Filmtabletten (160 mg Chinidin plus 80 mg Verapamilhydrochlorid). Stand der Information: August 2010. 2010.
- [26] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sotalex 160 mg Tabletten und Sotalex mite 80 mg Tabletten (Sotalolhydrochlorid). Stand der Information: November 2011. 2011.
- [27] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tegretal 200mg retard (Carbamazepin). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [28] Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Luminal 100 mg/Tablette und Luminaletten 15 mg/Tablette (Phenobarbital). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [29] Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Phenhydan 100 mg Tabletten (Phenytoin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.

- [30] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Trileptal 150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten (Oxcarbazepin). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [31] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Neurontin 600/800 mg Filmtabletten (Gabapentin). Stand der Information: Februar 2012. 2012.
- [32] Roche Pharma AG. Fachinformation Rivotril 0,5 mg/2 mg Tabletten und Rivotril 2,5 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (Clonazepam). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [33] RIEMSER Pharma GmbH. Fachinformation Eremfat 150 mg/300 mg/450 mg/600 mg Filmtabletten (Rifampicin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [34] PHARMACIA GmbH. Fachinformation Mycobutin 150 mg Kapseln (Rifabutin). Stand der Information: Februar 2010. 2010.
- [35] Krewel Meuselbach GmbH. Fachinformation Ergo-Kranit Migräne 2 mg Tabletten (Ergotamintartrat). Stand der Information: April 2011. 2011.
- [36] Amdipharm Limited. Fachinformation Dihyergot plus Tropfen (2,0 mg Dihydroergotaminmesilat und 10,0 mg Etilefrinhydrochlorid). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [37] Takeda GmbH. Fachinformation Gutron Tabletten 2,5 mg (Midodrinhydrochlorid). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [38] Takeda GmbH. Fachinformation Gutron Tropfen 1% (Midodrinhydrochlorid.). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [39] AWD.pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Akrinor (200 mg Cafedrinhydrochlorid und 10 mgTheodrenalinhydrochlorid). Stand der Information: März 2011. 2011.
- [40] Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG. Fachinformation Neuroplant 600 mg Filmtablette (Johanniskraut-Trockenextrakt). Stand der Information: November 2010. 2010.
- [41] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Zoloft 50 mg/100 mg Filmtabletten (Sertralin). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [42] Ratiopharm GmbH. Fachinformation Lovastatin-ratiopharm 20 mg/40 mg Tabletten (Lovastatin). Stand der Information: Mai 2012. 2012.
- [43] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Zocor 5 mg/10 mg/20 mg Filmtabletten und Zocor Forte 40 mg/XL 80 mg Filmtabletten (Simvastatin). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [44] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Pravasin protect 10/20/40 mg Tabletten (Pravastatin-Natrium). Stand der Information: November 2011. 2011.
- [45] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Locol 20 mg/40 mgHartkapseln und 80 mg Retardtabletten (Fluvastatin). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [46] Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Orap 1 mg Tabletten und Orap forte 4 mg Tabletten (Pimozid). Stand der Information: Dezember 2011. 2011.
- [47] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Revatio 20 mg Filmtabletten (Sildenafil). Stand der Information: Juni 2012. 2012.
- [48] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Adcirca 20 mg Filmtabletten (Tadalafil). Stand der Information: März 2013. 2013.
- [49] Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Fachinformation Tracleer 32 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Bosentan). Stand der Information: November 2012. 2012.

- [50] Roche Pharma AG. Fachinformation Dormicum 7,5 mg Filmtabletten (Midazolam). Stand der Information: April 2012. 2012.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

Die folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren die Fachinformation von EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild®) [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 zum Essen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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

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

#### ***Besondere Patientengruppen***

##### ***Ältere Patienten***

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten im Alter von über 65 Jahren erlauben (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Bei älteren Patienten sollte Stribild mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 70 ml/min sollte keine Therapie mit Stribild eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Bezüglich der Einleitung der Therapie mit Stribild bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 90 ml/min (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Stribild sollte abgesetzt werden, wenn unter der Behandlung mit Stribild die Kreatinin-Clearance auf einen Wert unter 50 ml/min abfällt, da in diesem Fall eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich ist, die mit der Fixkombination nicht erreicht werden kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Bezüglich Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, die während der Behandlung mit Stribild unter 70 ml/min fällt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### *Leberfunktionsstörung*

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

Wenn Stribild bei Patienten, die mit HIV und dem Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, abgesetzt wird, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild bei Kindern im Alter von 0 bis unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Stribild darf bei Kindern im Alter von 0 bis unter 6 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit/Wirksamkeit bestehen.

### ***Art der Anwendung***

Stribild sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerteilt werden.

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

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

Patienten, die bereits eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben, unabhängig von der Entwicklung der Nierenfunktion nach dem Absetzen.

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

- Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin
- Wirkstoffe zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität: Cisaprid
- Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin, Simvastatin
- Neuroleptika: Pimozid
- PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie
- Sedativa/Hypnotika: oral angewendetes Midazolam, Triazolam

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

Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass die derzeitige antiretrovirale Therapie die HIV-Infektion nicht heilen kann und dass bei Einnahme von Stribild weiterhin das Risiko einer HIV-Übertragung auf andere durch sexuellen Kontakt oder kontaminiertes Blut besteht. Es müssen weiterhin geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um eine HIV-Übertragung zu verhindern.

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

Stribild wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofoviridisoproxil (als Fumarat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis-B-Infektion eingesetzt werden.

### *Vorschriften zur Kontrazeption*

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

### *Opportunistische Infektionen*

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

### *Auswirkungen auf die Nierenfunktion*

Emtricitabin und Tenofovir werden hauptsächlich über die Nieren durch glomeruläre Filtration und aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofovirdisoproxilfumarat berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Es liegen zurzeit unzureichende Daten vor, um bestimmen zu können, ob die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat und Cobicistat mit einem größeren Risiko renaler Nebenwirkungen assoziiert ist im Vergleich zu Behandlungsregimen, die Tenofovirdisoproxilfumarat ohne Cobicistat enthalten.

Patienten, die bereits eine Behandlung mit Tenofovirdisoproxilfumarat aufgrund von Nierentoxizität abgesetzt haben, unabhängig von der Entwicklung der Nierenfunktion nach dem Absetzen, dürfen nicht mit Stribild behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

### *Vor Beginn der Behandlung mit Stribild*

Bei allen Patienten sollte die Kreatinin-Clearance berechnet und die Glukose- und Proteinkonzentration im Urin bestimmt werden. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <70 ml/min sollte keine Therapie mit Stribild eingeleitet werden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <90 ml/min keine Therapie mit Stribild eingeleitet wird, außer wenn Stribild, nach Beurteilung aller verfügbaren Behandlungsoptionen, die bevorzugte Behandlung für den jeweiligen Patienten darstellt.

### *Während der Therapie mit Stribild*

Kreatinin-Clearance, Serumphosphat, Glukose- und Proteinkonzentration im Urin sollten alle 4 Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle 3 Monate für die Dauer der Stribild-Therapie überwacht werden. Bei Patienten mit einem Risiko für eine

Nierenfunktionsstörung sollte eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erwogen werden.

Cobicistat hemmt die tubuläre Sekretion von Kreatinin und kann einen leichten Anstieg des Serumkreatinins und eine leichte Abnahme der Kreatinin-Clearance bewirken (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, bei denen ein gesicherter Anstieg des Serumkreatinins von mehr als 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) gegenüber dem Ausgangswert vorliegt, sollten hinsichtlich der renalen Sicherheit engmaschig überwacht werden.

Bei einem Serumphosphatspiegel <0,48 mmol/l (1,5 mg/dl) oder einer auf <70 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Es wird empfohlen, dass Stribild bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance, die während der Behandlung auf <70 ml/min abfällt, abgesetzt wird. Wenn jedoch der potentielle Nutzen dieser Kombination antiretroviraler Wirkstoffe die möglichen Risiken bei Fortsetzung der Therapie für den jeweiligen Patienten überwiegt, ist ein Absetzen der Therapie nicht erforderlich.

Bei Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance gesichert auf <50 ml/min fällt oder bei denen der Serumphosphatspiegel auf <0,32 mmol/l (1,0 mg/dl) sinkt, sollte die Behandlung mit Stribild abgesetzt werden (da die erforderlichen Anpassungen des Dosierungsintervalls bei Anwendung dieser Fixkombination nicht erreicht werden können) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

#### *Gleichzeitige Anwendung mit nephrotoxischen Arzneimitteln*

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel, z. B. einem Aminoglykosid, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 (auch als Aldesleukin bezeichnet) sollte die Einnahme von Stribild vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Ist die gleichzeitige Einnahme von Stribild und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

#### **Therapieumstellung**

Bei der Umstellung von einem Efavirenz-haltigen Regime auf Stribild bei Patienten mit langsamer Metabolisierung bezüglich CYP2B6 besteht die Möglichkeit einer niedrigeren Elvitegravir-Exposition aufgrund der verlängerten CYP3A-Induktion durch Efavirenz. Bei dieser Patientengruppe wird während des ersten Monats nach der Umstellung auf Stribild die Überwachung der Viruslast empfohlen.

#### **Wirkung auf die Knochen**

In der Phase 3-Studie GS-US-236-0103 war die mittlere prozentuale Abnahme der Knochenmineraldichte (kurz: Knochendichte) von Studienbeginn bis Woche 48 in der Stribild-Gruppe (n = 54) vergleichbar mit der in der Gruppe mit durch Ritonavir-geboostertem Atazanavir (ATV/r) plus Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat (FTC/TDF)

(n = 66), gemessen an der Lendenwirbelsäule (-2,6 % *versus* -3,3 %) und an der Hüfte (-3,1 % *versus* -3,9 %). In den Phase 3-Studien GS-US-236-0102 und GS-US-236-0103 traten Knochenfrakturen bei 9 Patienten (1,3 %) in der Stribild-Gruppe, 6 Patienten (1,7 %) in der Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat- (EFV/FTC/TDF-)Gruppe und 6 Patienten (1,7 %) in der ATV/r+FTC/TDF-Gruppe auf.

In einer kontrollierten klinischen Studie über 144 Wochen, die Tenofovirdisoproxilfumarat mit Stavudin in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten verglich, wurde in beiden Behandlungsgruppen ein leichtes Absinken der Knochendichte der Hüfte und Wirbelsäule beobachtet. Das Absinken der Knochendichte der Wirbelsäule und die Veränderungen der Knochen-Biomarker gegenüber dem Ausgangswert waren nach 144 Wochen signifikant größer in der mit Tenofovirdisoproxilfumarat behandelten Patientengruppe. Das Absinken der Knochendichte der Hüfte war in dieser Gruppe bis zur Woche 96 signifikant größer. Es bestand allerdings kein erhöhtes Fraktur-Risiko oder kein Anzeichen auf klinisch relevante Knochenveränderungen über 144 Wochen.

Knochenveränderungen (selten mitursächlich für Frakturen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Verdacht auf Knochenveränderungen sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

#### ***HIV-infizierte Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Koinfektion***

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

Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion (HBV) sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.

Bitte beachten Sie bei gleichzeitiger antiviraler Therapie zur Behandlung einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel. Stribild darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Tenofovirdisoproxil (als Fumarat), Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer Hepatitis-B-Infektion eingesetzt werden.

Das Absetzen der Therapie mit Stribild bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Stribild absetzen, sollten auch noch mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Der Beginn einer Hepatitis-B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

### ***Lebererkrankung***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild wurde bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht, während die pharmakokinetischen Eigenschaften von Elvitegravir, Cobicistat und Tenofovir bei Patienten mit mittelgradigen Leberfunktionsstörungen untersucht wurden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Stribild nicht untersucht. Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradiger (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung von Stribild erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

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

### ***Laktatazidose***

In Zusammenhang mit der Anwendung von Nukleosid-Analoga wurde über Laktatazidosen berichtet, die üblicherweise mit einer Hepatosteatose einhergehen. Zu den Frühsymptomen (symptomatische Hyperlaktatämie) gehören unter anderem leichte gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifisches Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, respiratorische Symptome (schnelles bzw. tiefes Atmen) und neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche). Die Laktatazidose hat eine hohe Mortalität zur Folge und kann mit einer Pankreatitis oder mit Leber- oder Nierenversagen einhergehen. Im Allgemeinen trat die Laktatazidose nach einigen bis mehreren Behandlungsmonaten auf.

Die Behandlung mit Nukleosid-Analoga muss bei Auftreten einer symptomatischen Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, bei progredienter Hepatomegalie oder bei rasch ansteigenden Transaminasewerten abgesetzt werden.

Besondere Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Nukleosid-Analoga an Patienten (vor allem adipösen Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen oder Hepatosteatose, einschließlich der Einnahme bestimmter Arzneimittel und Alkoholkonsums. Mit Hepatitis C koinfizierte Patienten, die mit alpha-Interferon und Ribavirin behandelt werden, sind möglicherweise besonders gefährdet.

Patienten mit einem erhöhten Risiko müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

### ***Lipodystrophie***

Die ART wurde mit einer Körperfett-Umverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Zusammenhang gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteaseinhibitoren sowie der Lipoatrophie und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern hergestellt. Patientenspezifische Faktoren wie höheres Alter und arzneimittelspezifische Faktoren wie die längere Dauer der antiretroviralen Therapie und damit einhergehende Stoffwechselstörungen wurden mit einem erhöhten Lipodystrophie-Risiko in Verbindung gebracht. Im Rahmen der klinischen Untersuchung muss der Patient auch auf körperliche Anzeichen einer Fettumverteilung untersucht werden. Eine Bestimmung der Serum-Lipide und des Blutzuckers beim nüchternen Patienten sollte erwogen werden. Störungen des Fetthaushalts sollten je nach klinischer Notwendigkeit behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Tenofovir ist strukturell eng mit Nukleosid-Analoga verwandt. Aus diesem Grund kann das Risiko einer Lipodystrophie nicht ausgeschlossen werden. Klinische Daten über 144 Wochen bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten weisen jedoch darauf hin, dass das Risiko einer Lipodystrophie unter Tenofovirdisoproxilfumarat niedriger war als unter Stavudin, wenn es in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz angewendet wurde.

### ***Mitochondriale Dysfunktion***

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

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

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele

sind 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.

### ***Osteonekrose***

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

### ***Ältere Patienten***

Zur Anwendung von Stribild bei Patienten im Alter von über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Stribild Vorsicht geboten.

### ***Sonstige Bestandteile***

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

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

Da Stribild Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat enthält, können alle Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter Stribild auftreten. Stribild wird als vollständiges Behandlungsregime zur Therapie der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden. Daher werden keine Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (wie Proteaseinhibitoren oder nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern) gemacht (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Cobicistat ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein CYP3A-Substrat. Cobicistat ist außerdem ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Zu den Transportern, die durch Cobicistat gehemmt werden, zählen p-Glykoprotein (P-GP), BCRP, OATP1B1 und OATP1B3.

Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP3A oder CYP2D6 metabolisiert werden oder die Substrate von P-gp, BCRP, OATP1B1

oder OATP1B3 sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen, was wiederum ihre therapeutische Wirkung sowie Nebenwirkungen verstärken oder verlängern kann (siehe „Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert“ und Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, kann die Clearance von Cobicistat herabsetzen, was zu einer erhöhten Cobicistat-Plasmakonzentration führen kann.

Elvitegravir ist ein mäßiger Induktor und hat das Potential, CYP2C9 und/oder induzierbare UGT-Enzyme zu induzieren; daher kann es die Plasmakonzentration von Substraten dieser Enzyme verringern. Elvitegravir wird durch CYP3A und in geringem Ausmaß auch durch UGT1A1 metabolisiert. Es ist anzunehmen, dass Arzneimittel, die die CYP3A-Aktivität induzieren, die Clearance von Elvitegravir steigern, was zu einer verringerten Elvitegravir-Plasmakonzentration und damit potentiell zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Stribild sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann (siehe „Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert“ und Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

#### ***Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert***

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

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

#### ***Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen***

##### *Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden*

Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z. B. Cidofovir), die Serumkonzentration von Emtricitabin, Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen.

Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z. B. aber nicht ausschließlich Aminoglycosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 (auch als Aldesleukin bezeichnet), sollte die Anwendung von Stribild vermieden werden.

### Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Stribild und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung. Die beschriebenen Wechselwirkungen basieren auf Studien, die mit den Bestandteilen von Stribild als Einzelwirkstoffe und/oder in Kombination durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potentielle Wechselwirkungen, die unter Stribild auftreten könnten.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antimykotika</b>		
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich)/Elvitegravir (150 mg einmal täglich) <sup>2</sup>	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C <sub>min</sub> : ↑ 67 % C <sub>max</sub> : ↔  Die Konzentrationen von Ketoconazol und/oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild sollte die maximale Tagesdosis von Ketoconazol 200 mg nicht überschreiten. Für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung ist besondere Vorsicht geboten und eine enge klinische Überwachung wird empfohlen.
Itraconazol <sup>3</sup> Voriconazol <sup>3</sup> Posaconazol <sup>3</sup> Fluconazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen von Itraconazol, Fluconazol und Posaconazol können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.  Die Konzentration von Voriconazol kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild erhöhen oder verringern.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild sollte eine enge klinische Überwachung erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild sollte die maximale Tagesdosis von Itraconazol 200 mg nicht überschreiten.  Es wird empfohlen, das Nutzen/Risiko-Verhältnis zu bewerten, um die Anwendung von Voriconazol zusammen mit Stribild zu begründen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
<b>Antimykobakterielle Wirkstoffe</b>		
Rifabutin (150 mg einmal täglich)/Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich)	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von Cobicistat und Elvitegravir signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann.</p> <p>Rifabutin: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>25-O-desacetyl-Rifabutin AUC: ↑ 525 % C<sub>min</sub>: ↑ 394 % C<sub>max</sub>: ↑ 384 %</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C<sub>min</sub>: ↓ 67 % C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Rifabutin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Dosis Rifabutin 150 mg 3-mal pro Woche an festen Tagen (z.B. Montag, Mittwoch, Freitag).</p> <p>Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko einer Rifamycin-Resistenzentwicklung und zu Therapieversagen kommen kann.</p>
<b>HCV-Proteaseinhibitoren</b>		
Boceprevir Telaprevir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung mit Stribild wird nicht empfohlen.
<b>Makrolid-Antibiotika</b>		
Clarithromycin	<p>Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.</p> <p>Die Konzentrationen von Clarithromycin und/oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild verändert sein.</p>	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (ClCr 60-90 ml/min) ist keine Anpassung der Dosierung von Clarithromycin erforderlich. Bei Patienten mit ClCr < 90 ml/min wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Bei Patienten mit ClCr < 60 ml/min sollte ein anderes Antibiotikum in Betracht gezogen werden.
Telithromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
	Die Konzentrationen von Telithromycin und/oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild verändert sein.	
<b>GLUKOKORTIKOIDE</b>		
<b>Inhalativ/nasal applizierte Kortikosteroide</b>		
Fluticason	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung von inhalativ oder nasal appliziertem Fluticasonpropionat und Stribild kann die Plasmakonzentration von Fluticason erhöhen, was zu einer verringerten Cortisolkonzentration im Serum führen kann.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Stribild ist besondere Vorsicht geboten und eine enge klinische Überwachung wird empfohlen.
<b>ANTAZIDA</b>		
Magnesium-/Aluminiumhaltige antazide Suspension (20 ml Einzeldosis)/Elvitegravir (50 mg Einzeldosis)/Ritonavir (100 mg Einzeldosis)	Elvitegravir (bei ±2 Stunden Abstand zur antaziden Suspension): AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir (bei gleichzeitiger Anwendung): AUC: ↓ 45 % C <sub>min</sub> : ↓ 41 % C <sub>max</sub> : ↓ 47 %	Die Plasmakonzentration von Elvitegravir ist bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida infolge lokaler Komplexbildung im Gastrointestinaltrakt und nicht aufgrund von Veränderungen des gastrischen pH-Werts verringert. Es wird empfohlen, Stribild und Antazida mit mindestens 4 Stunden Abstand einzunehmen.  Informationen zu anderen säurereduzierenden Wirkstoffen (z.B. H <sub>2</sub> -Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer), siehe Abschnitt Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden.
<b>NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL</b>		
Multivitaminpräparate	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.	Da bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild und Multivitaminpräparaten der Effekt einer kationischen Komplexbildung durch Elvitegravir nicht ausgeschlossen werden kann, wird empfohlen, Stribild und Multivitaminpräparate mit mindestens 4 Stunden Abstand einzunehmen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
<b>ORALE ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Cobicistat bewirkt eine reversible Hemmung von MATE1, und die Metformin-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild werden die sorgfältige Überwachung des Patienten und die Anpassung der Dosierung von Metformin empfohlen.
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
Methadon/ Elvitegravir/ Cobicistat	Methadon: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Methadon ist nicht erforderlich.
Methadon/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Methadon: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Buprenorphin/ Naloxon/ Elvitegravir/ Cobicistat	Buprenorphin: AUC: ↑ 35 % C <sub>min</sub> : ↑ 66 % C <sub>max</sub> : ↑ 12 %  Naloxon: AUC: ↓ 28 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 %	Eine Anpassung der Dosierung von Buprenorphin/Naloxon ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
	Cobicistat: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Norgestimat (0,180/0,215 mg einmal täglich)/Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich) <sup>4</sup>	Norgestimat: AUC: ↑ 126 % C <sub>min</sub> : ↑ 167 % C <sub>max</sub> : ↑ 108 %  Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C <sub>min</sub> : ↓ 44 % C <sub>max</sub> : ↔  Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild und einem hormonellen Kontrazeptivum ist Vorsicht geboten. Das hormonelle Kontrazeptivum sollte mindestens 30 µg Ethinylestradiol und Norgestimat als Gestagen enthalten, oder die Patientinnen sollten eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).  Die langfristigen Auswirkungen der erheblich erhöhten Progesteron-Exposition sind nicht bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene als Norgestimat enthalten, wurde nicht untersucht und sollte daher vermieden werden.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis)/Cobicistat (150 mg Mehrfachdosierung)	Digoxin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41 %	Bei kombinierter Anwendung von Digoxin und Stribild wird empfohlen, den Digoxinspiegel zu überwachen.
Disopyramid Flecainid Systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Stribild ist besondere Vorsicht geboten und es wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.

<b>Arzneimittel nach Anwendungsgebieten</b>	<b>Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>1</sup></b>	<b>Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild</b>
<b>ANTIHYPERTENSIVA</b>		
Metoprolol Timolol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen von Betablockern können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe und Stribild wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Möglicherweise ist eine Verringerung ihrer Dosis erforderlich.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen von Calciumantagonisten können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel und Stribild wird eine enge klinische Überwachung der therapeutischen und der unerwünschten Wirkungen empfohlen.
<b>ENDOTHELINREZEPTORANTAGONISTEN</b>		
Bosentan	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung mit Stribild kann zu einer verringerten Elvitegravir- und/oder Cobicistat-Exposition und zum Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen.	Es sind gegebenenfalls andere Endothelinrezeptorantagonisten in Betracht zu ziehen.
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Warfarin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Warfarin-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von Stribild beeinflusst werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild wird empfohlen, die INR (Internationale Normalisierte Ratio) zu überwachen. Nach Absetzen von Stribild sollte die INR noch einige Wochen lang überwacht werden.
Dabigatran	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Dabigatran-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Dabigatran und P-gp-Hemmern wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Mit einem Blutgerinnungstest lassen sich Patienten identifizieren, deren Blutungsrisiko infolge einer gesteigerten Dabigatran-Exposition erhöht ist.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>1</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
<b>INHALATIVE BETAAGONISTEN</b>		
Salmeterol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung von Stribild kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Salmeterol führen, was wiederum mit dem Potential für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen assoziiert ist.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Stribild wird nicht empfohlen.
<b>HMG-COA-REDUKTASEHEMMER</b>		
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/Elvitegravir (150 mg Einzeldosis)/Cobicistat (150 mg Einzeldosis)	Elvitegravir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C <sub>min</sub> : nicht untersucht C <sub>max</sub> : ↑ 89 %	Die Konzentration von Rosuvastatin ist vorübergehend erhöht, wenn es gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet wird. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Rosuvastatin in Kombination mit Stribild angewendet wird.
Atorvastatin Pitavastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen von Atorvastatin und Pitavastatin können erhöht sein, wenn sie gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet werden.	Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Stribild wird nicht empfohlen. Wenn die Anwendung von Atorvastatin als unbedingt notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste mögliche Dosis Atorvastatin unter sorgfältiger Überwachung der Sicherheit angewendet werden.  Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild und Pitavastatin ist besondere Vorsicht geboten.
Pravastatin Fluvastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen dieser HMG-CoA-Reduktasehemmer nehmen voraussichtlich vorübergehend zu, wenn sie gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet werden.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn diese Wirkstoffe in Kombination mit Stribild angewendet werden.
Lovastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Lovastatin oder

<b>Arzneimittel nach Anwendungsgebieten</b>	<b>Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>1</sup></b>	<b>Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild</b>
Simvastatin	untersucht.	Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<b>PHOSPHODIESTERASE-5- (PDE-5-)HEMMER</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  PDE-5-Hemmer werden hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Stribild kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Sildenafil und Tadalafil führen, was wiederum mit PDE-5-Hemmern assoziierte Nebenwirkungen hervorrufen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist kontraindiziert.  Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild und Tadalafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie ist besondere Vorsicht geboten, einschließlich einer eventuellen Dosisreduktion.  Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wird bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild empfohlen: eine Einzeldosis Sildenafil von nicht mehr als 25 mg in 48 Stunden, Vardenafil nicht mehr als 2,5 mg in 72 Stunden oder Tadalafil nicht mehr als 10 mg in 72 Stunden.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Escitalopram Trazodon	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentration von Trazodon kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Es wird empfohlen, die Dosis des Antidepressivums vorsichtig zu titrieren und die antidepressive Wirkung zu überwachen.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild wird eine enge therapeutische Überwachung empfohlen.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Clorazepat Diazepam	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und oral angewendetem Midazolam und Triazolam ist

<b>Arzneimittel nach Anwendungsgebieten</b>	<b>Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>1</sup></b>	<b>Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild</b>
Estazolam Flurazepam Oral angewendetes Midazolam Triazolam Zolpidem	Midazolam und Triazolam werden hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Stribild kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe führen, was wiederum mit dem Potential für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen assoziiert ist.	kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei anderen Sedativa/Hypnotika kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die Überwachung der Wirkstoffkonzentration wird empfohlen.
<b>ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT</b>		
Colchicin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.  Die gleichzeitige Anwendung von Stribild kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieses Wirkstoffs führen.	Eine Reduktion der Colchicindosis kann erforderlich sein. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollte Stribild nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden.

<sup>1</sup> Soweit Daten aus Wechselwirkungsstudien vorlagen.<sup>2</sup> Diese Studien wurden mit durch Ritonavir geboostertem Elvitegravir durchgeführt.<sup>3</sup> Dies sind Arzneimittel innerhalb derselben Klasse, für die ähnliche Wechselwirkungen prognostiziert werden könnten.<sup>4</sup> Diese Studie wurde mit Stribild durchgeführt.

### ***Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden***

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

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

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen***

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

#### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von Stribild bei Schwangeren vor. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder

eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat hin.

Tierexperimentelle Studien mit Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Stribild sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt.

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt ob Elvitegravir oder Cobicistat in die Muttermilch übergehen. Es wurde gezeigt, dass Emtricitabin und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Elvitegravir, Cobicistat und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder haben. Daher sollte Stribild während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

### ***Fertilität***

Daten am Menschen zum Einfluss auf die Fertilität von Stribild sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabin oder Tenofoviridisoproxilfumarat in Bezug auf die Fertilität.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten allerdings darüber informiert werden, dass in Zusammenhang mit der Anwendung von Stribild über Schwindelgefühl berichtet wurde.

### **Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) zu beobachten. Falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden.

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit Stribild. Da Elvitegravir und Cobicistat größtenteils proteingebunden sind, ist es unwahrscheinlich, dass sie durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in nennenswertem Maße eliminiert werden. Bis zu 30 % der Emtricitabin-Dosis und ungefähr 10 % der Tenofovir-Dosis können durch Hämodialyse eliminiert werden. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im European Public Assessment Report für EVG/COBI/FTC/TDF ist kein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels) enthalten.

*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 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

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

Unterstützend zu den Angaben für das Management der renalen Sicherheit in der Fach- und Gebrauchsinformation, die an Ärzte und Patienten kommuniziert werden, sind durch den

CHMP nachfolgende Maßnahmen als bedeutsam im Zulassungsverfahren klassifiziert und empfohlen worden. Diese spiegeln sich im aktuellen Risk-Management-Plan [2] wider und sind im EPAR zur Veröffentlichung vorgesehen.

Aktivitäten zur Risikominimierung (Key Risk Minimization Activities):

Die Bedenken bezüglich der renalen Sicherheit, die mit Tenofovir als Bestandteil von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind, sollen mit einem europaweiten Programm zur Fortbildung der Ärzte, die Patienten mit HIV-Infektionen behandeln, adressiert werden. Die aktuell geplanten Maßnahmen sehen die kontinuierliche Fortbildung der Ärzte sowie die Aussendung von Schulungsunterlagen an die HIV-Praxen zum renalen Management vor. Die Unterlage hebt dabei die besondere Bedeutung der Berechnung der Kreatinin-Clearance für das renale Management hervor. Dies sowohl vor Initiierung der Therapie, während der Therapie als auch für die notwendige Anpassung des Dosisintervalls beim Erreichen entsprechender Grenzwerte. Zusätzlich beinhalten diese Empfehlungen zum Absetzen der Therapie bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen in Abhängigkeit vom Wert der berechneten Kreatinin-Clearance. Das aktuell laufende Programm zum renalen Management für Tenofovir-haltige Arzneimittel wird somit auf EVG/COBI/FTC/TDF erweitert nachdem die Zulassung erteilt ist. Es wird eine Broschüre zum renalen Management speziell für EVG/COBI/FTC/TDF erstellt werden.

Für EVG/COBI/FTC/TDF ist eine Studie zum Einsatz des Arzneimittels geplant, um die Wirksamkeit der Aktivitäten zur Risikominimierung bezüglich der renalen Sicherheit zu untersuchen. Zusätzlich ist eine Umfrage bei den Ärzten, die EVG/COBI/FTC/TDF verschreiben, vorgesehen, die kurz nach der Etablierung der Maßnahmen zur Risikominimierung stattfinden soll. Mit dieser Umfrage soll festgestellt werden, ob die Ärzte von den Hauptaussagen zum renalen Management von EVG/COBI/FTC/TDF Kenntnis haben.

Die Aussagen zur sicheren Anwendung in der Fach- und Gebrauchsinformation für EVG/COBI/FTC/TDF in Verbindung mit den Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem Risiko-Management-Plan werden als ausreichend für die qualitätsgesicherte Anwendung des Arzneimittels EVG/COBI/FTC/TDF angesehen.

*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 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.*

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

*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 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan entnommen.

### **3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Mai 2013. 2013.
- [2] Gilead Sciences International Limited. Stribild™ Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Single Tablet Regimen Risk Management Plan for the EU (Version 0.6). 2013.