

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Gilead Sciences GmbH

Modul 3 B

*Zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen
Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im
Alter von 18 Jahren und darüber, bei denen HIV-1 keine
Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit
Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen
Wirkstoffe von Stribild[®] assoziiert sind*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
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	35
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	35
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	39
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	39
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	45
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	61
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	69
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	70
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	70
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	77
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	77
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	82
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	91
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	99
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	102
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	108
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	108
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	112
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	112
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	132
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	132
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	133
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	134
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	134

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Alle für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten zugelassenen Substanzen und Substanzkombinationen	14
Tabelle 3-2: Synoptische Evidenz-Übersicht	19
Tabelle 3-3: Übersicht über die mit großer Übereinstimmung empfohlenen Substanzen in der Initialtherapie	23
Tabelle 3-4: Übersicht über die Hinweise zur Therapieumstellung in relevanten Leitlinien ..	24
Tabelle 3-5: Prozentuale Verteilung der Regime, die bei der Umstellung eingesetzt werden	32
Tabelle 3-6: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression	40
Tabelle 3-7: Klinische und Laborkategorien der CDC-Klassifikation zur Stadieneinteilung der HIV-Erkrankung	41
Tabelle 3-8: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von Aids vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion	42
Tabelle 3-9: Empfehlungen zur Initialtherapie	43
Tabelle 3-10: Zugelassene Arzneimittel für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten	51
Tabelle 3-11: Zugelassene Arzneimittel für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten - aktuelle Verordnungspraxis	53
Tabelle 3-12: Prävalenz von HIV/Aids in Deutschland	63
Tabelle 3-13: Inzidenz von HIV/Aids in Deutschland	64
Tabelle 3-14: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten in Deutschland	65
Tabelle 3-15: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2012 bis 2017	66
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	67
Tabelle 3-17: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	69
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	69
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	78
Tabelle 3-20: Umstellung vorbehandelter Patienten: Repräsentative Regime	79
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie [repräsentative Regime])	83
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	87

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	92
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	95
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)	96
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	99
Tabelle 3-28: Reduktion der Patientenpopulation durch Kontraindikationen und Therapieabbrüche	107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion bei Erwachsenen.....	40
Abbildung 2: Dauerhaftigkeit (Persistenz) einer Initialtherapie als Funktion der Dosierungskomplexität.....	54
Abbildung 3: Forestplot des Effekts einer Einmal- im Vergleich zu einer Zweimal-Gabe auf die Adhärenzrate	55
Abbildung 4: Nicht-Adhärenz bei verschiedenen antiretroviralen Therapie-Regimen	56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/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 (Zidovudin)
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/ μ L oder Zellen/ 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

EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
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	humane 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
LPV	Lopinavir
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
NVHB	Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren
OTC	Over-the-counter
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie

P-GP	p-Glykoprotein
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
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK

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 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (EVG/COBI/FTC/TDF; Stribild®) ist zugelassen zur „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.“

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 3B) bezieht sich auf die Behandlung der Infektion mit HIV-1 bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die vorbehandelt sind und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind. Die Population der Patienten, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind, wird in Modul 3A beschrieben und 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.

Entsprechend der Festlegung des G-BA wird folgende zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine individualisierte antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapien und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweiligen Zulassungen sind zu beachten.

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 29. Mai 2013 (Beratungsanforderung 2013-B-017) wurde für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TDF folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [1]:

- Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Damit entspricht die Festlegung des G-BA den eingereichten Unterlagen von Gilead Sciences zum Beratungsgespräch und den Ausarbeitungen im Dossier.

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.

Das Beratungsgespräch zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Behandlung der Infektion mit HIV-1 bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind“ fand am 29.05.2013 statt. Die Festlegung des G-BA entspricht den eingereichten Unterlagen von Gilead Sciences zum Beratungsgespräch und den Ausarbeitungen im Dossier.

Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	
<u>Finale Indikation:</u>	
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.	
<u>Relevante Indikation für die im vorliegenden Modul 3B dargestellte Patientenpopulation:</u>	
Stribild® wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, [...] bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo	
1. Sofern als Vergleichs-therapie 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"> – Therapieoptionen im Anwendungsgebiet – Tabelle 3-1: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet <p>Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abacavir • Abacavir/ Lamivudin • Didanosin • Emtricitabin • Lamivudin • Stavudin • Tenofoviridisoproxil • Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin • Zidovudin • Zidovudin/ Lamivudin • Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir <p>Nicht-Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz • Nevirapin • Etravirin <p>Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)/ Nicht-Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil <p>Protease-Inhibitoren (PI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir • Darunavir • Fosamprenavir • Indinavir • Lopinavir/ Ritonavir

	<ul style="list-style-type: none"> • Ritonavir • Saquinavir • Tipranavir <p>Integrase-Inhibitoren (INI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir <p>Entry-Inhibitoren (EI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maraviroc (CCR5-Antagonist) • Enfuvirtid (Fusionsinhibitor)
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[®]) und dem Einzelwirkstoff Rilpivirin (Edurant[®]) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 5. Juli 2012 jeweils einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die derzeitige Zulassung der beiden bewerteten Präparate ist limitiert auf nicht-vorbehandelte Patienten mit einer Ausgangsviruslast von <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 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"> – <i>Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis</i> – <i>Evidenz-Übersicht</i> – <i>Tabelle 3-2 Synoptische Evidenz-Übersicht</i> – <i>Tabelle 3-4 Übersicht über die Hinweise zur Therapieumstellung in relevanten Leitlinien</i>
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"> – <i>Praktische Anwendung: Klinische Praxis in Deutschland</i>

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 HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten zugelassenen Substanzen und Substanzkombinationen

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel	
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	<p>Stribild® wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.</p> <p><u>Relevante Indikation zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Modul 3B:</u></p> <p>Zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, [...] bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.</p>
Substanzklasse: Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	
Abacavir J05AF06 (Ziagen®) [2]	<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®) [3]	<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®) [4]	<p>VIDEX ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten.</p>
Emtricitabin J05AF09 (Emtriva®) [5]	<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>

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
Lamivudin J05AF05 (Epivir®) [6]	Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.
Stavudin J05AF04 (Zerit®) [7]	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®) [8]	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®) [9]	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®) [10]	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®) [11]	Combivir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV).
Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir J05AR04 (Trizivir) [12]	<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 (>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>

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
Substanzklasse: Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	
Efavirenz J05AG03 (Sustiva®) [13]	SUSTIVA ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt.
Etravirin J05AG04 (Intence®) [14]	INTELENCE in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten.
Nevirapin J05AG01 (Viramune®) [15]	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) [16]	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. [...]
Substanzklasse: Protease-Inhibitoren (PI)	
Atazanavir J05AE08 (Reyataz®)* [17]	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®)* [18, 19]	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®)* [20]	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®) [21]	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®) [22]	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®)** [23]	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
Saquinavir J05AE01 (Invirase®)* [24]	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 ³ [...] nicht ausreichend untersucht. [...]
Tipranavir J05AE09 (Aptivus®)* [25]	APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. APTIVUS sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt.
Substanzklasse: Integrase-Inhibitor (INI)	
Raltegravir J05AX08 (Isentress®) [26]	ISENTRESS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten. [...]
Substanzklassen: Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) + Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/Efavirenz J05AR06 (Atripla®) [27]	Atripla wird zur Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angewendet, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA <50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Wirkstoffe von Atripla führen.
Substanzklasse: Entry-Inhibitoren	
Maraviroc J05AX09 (Celsentri®) [28]	CELSENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden. [...]
Enfuvirtid J05AX07 (Fuzeon®) [29]	Fuzeon ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben.

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

** Einsatz ausschließlich als pharmakologischer Booster

Eine antiretrovirale Therapie muss grundsätzlich aus einer Kombination verschiedener Substanzen aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen bestehen, um die Entwicklung resistenter Mutanten zu verhindern.

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 bereits 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 bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die vorbehandelt sind und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild[®] assoziiert sind“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2007-2013 eingeschränkt und die Recherche am 20.02.2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library, NHS CRD-Datenbanken, MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC und TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Evidenz-Übersicht

Die Recherche ergab nach Entfernung von Dubletten und Ausschluss nicht relevanter Treffer 199 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 15 Quellen (Reviews und Leitlinien) in die Evidenz-Übersicht eingeschlossen (Tabelle 3-2).

Ergänzend wurde aufgrund ihrer Relevanz im europäischen Kontext zudem die nicht-evidenzbasierte Leitlinie der European AIDS Clinical Society (EACS) berücksichtigt.

Insgesamt ergab dies 16 Quellen, die in die Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Literaturrecherche

Tabelle 3-2: Synoptische Evidenz-Übersicht

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
Croxtall und Kean (2009) [30]	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Review über die pharmakologischen Eigenschaften von Raltegravir und seine klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten mit Resistenzen gegenüber anderen antiretroviralen Substanzen. <p>Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <ul style="list-style-type: none"> Raltegravir ist ein Integrase-Inhibitor, der die Insertion der HIV-1 cDNA in das Wirtszellgenom verhindert. <p>Therapeutische Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die klinischen Daten entstammen aus 2 Phase III-Studien mit ART-vorbehandelten Patienten mit virologischen Versagen (>1.000 HIV-1 Kopien/mL) unter ART sowie dokumentierter phänotypischer oder genotypischer Resistenz gegen mindestens 1 Wirkstoff der 3 zugelassenen Substanzklassen (NRTI, NNRTI, PI). Der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen unter der Nachweisgrenze von 400 HIV-1 Kopien/mL lagen, war in der Raltegravir+OBT-Gruppe signifikant größer als in der Placebo+OBT-Gruppe (78% vs. 42%). Auch die Nachweisgrenze von <50 HIV-1 Kopien/mL wurde bei signifikant mehr Raltegravir-Patienten erreicht (62% vs. 35%). Die Wirksamkeit von Raltegravir gegenüber Placebo blieb auch nach 48 Wochen erhalten (<400 Kopien/mL 72% vs. 37%; <50 Kopien/mL: 62% vs. 33%). Die CD4-Zellzahl stieg von Baseline (102-140 Zellen/mm³) durchschnittlich um 83-86 Zellen/mm³ bei Behandlung mit Raltegravir+OBT im Vergleich zu 31-40 Zellen/mm³ bei Placebo+OBT. Der Anstieg blieb über 48 Wochen erhalten (109 Zellen/mm³ vs. 45 Zellen/mm³). <p>Schlussfolgerung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei vorbehandelten Patienten mit HIV-1 Infektion und Nachweis einer viralen Replikation verbessert die Zugabe von Raltegravir zu einer OBT das virologische und immunologische Ansprechen in Woche 16 und 48 in einem größeren Ausmaß als Placebo+OBT. Die Raltegravir-Therapie war gut verträglich mit einer ähnlichen Inzidenz von milden bis moderaten unerwünschten Ereignissen im Behandlungs- und Placebo-Arm. Die Einführung von Integrase-Inhibitoren erweitert die Optionen für vorbehandelte Patienten mit HIV-1 Infektionen und Resistenzen gegen mehrere Wirkstoffe.
Curran und Ribera (2011) [31]	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Review zu Originalpublikationen, in denen die Thymidin-Analoga Zidovudin (AZT) oder Stavudin (d4T), die mit Lipoatrophie in Verbindung gebracht werden, durch Tenofovir (TDF) oder Abacavir (ABC) ersetzt wurden und die Informationen über Körperfettverteilung, mitochondriale Funktionalität und/oder Plasma Lipidparameter enthalten. Auf die immunologische und virologische Wirksamkeit wird in dem Review nicht eingegangen. <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten, die von einer Therapie mit Thymidin-Analoga zu ABC wechselten, stieg das Extremitätenfett signifikant an (+310 g). Auch bei einem Wechsel von d4T zu ABC oder AZT war ein signifikanter Unterschied in der Zunahme an Extremitätenfett zwischen der ABC- und der AZT-Gruppe zu

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>beobachten (Arme: AZT +17%, ABC +38%; Beine: AZT +7%, ABC +15%). Ein Wechsel der Therapie von d4T zu TDF führte in verschiedenen Studien zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu signifikanten Anstiegen sowohl des Extremitätenfetts als auch des Gesamtfetts. Vergleiche zwischen der ABC- und der TDF-Therapie zeigten keine signifikanten Unterschiede.</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Messung der mitochondrialen Toxizität durch Aktivitätsbestimmung der mitochondrialen enzymatischen Komplexe oder der Bestimmung des Verhältnisses der mitochondrialen zur nukleären DNA (mtDNA:nDNA) und des Laktat-Levels zeigte bei einem Wechsel zu ABC keine signifikanten Unterschiede. Bei einem Wechsel zu TDF wurden z. T. signifikante Änderungen des mt:nDNA Verhältnisses und Verbesserungen des Laktat-Levels beobachtet (mt:nDNA +1,06; Laktat -0,45). Das Lipidprofil zeigte keine signifikanten Veränderungen nach einem Wechsel der Therapie mit Thymidin-Analoga zu ABC. Ein Wechsel zu TDF zeigte jedoch signifikante Verbesserungen, vor allem durch die Senkung der Triglyzeride, des Gesamtcholesterols und des LDL. Der Vergleich zwischen einem Wechsel zu ABC und einem Wechsel zu TDF zeigten ein günstigeres Lipidprofil für die TDF-Gruppe. <p>Zusammenfassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Der Wechsel von einer Behandlung mit Thymidin-Analoga zu TDF oder ABC führt zu einer fortschreitenden Verbesserung der peripheren Lipoatrophie. Beide Wirkstoffe führen zu einem Anstieg des Fettanteils in den Extremitäten. Bei einem Wechsel zu TDF kann zusätzlich noch das Lipidprofil verbessert werden.
Deeks und Perry (2010) [32]	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Review über relevante Daten zur Verwendung der Wirkstoffkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat bei virologisch supprimierten vorbehandelten Patienten. <p>Pharmakodynamische Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> Efavirenz, ein NNRTI, ist ein nicht-kompetitiver Inhibitor der HIV-1 Reversen Transkriptase. Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat sind NRTI, die nach der Umwandlung in aktive Metaboliten als kompetitive Inhibitoren der Reversen Transkriptase von HIV-1 wirken und zum Abbruch der viralen DNA-Kette führen. <p>Therapeutische Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> Daten für die Wirksamkeit der Dreifachkombination mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat in der Behandlung der HIV-1 Infektion in virologisch supprimierten, antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen wurden mehreren großen Studien entnommen, einschließlich 3 randomisierten offenen Studien und 2 nicht-vergleichenden Studien (COMET und ADONE). Die Studien bewerten die Wirksamkeit nach Umstellung der Patienten auf das einmal tägliche Single-Tablet-Regime Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat oder auf Efavirenz in Kombination mit der Fixkombination Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat im Vergleich zum Verbleib im ursprünglichen antiretroviralen Regime. Der Wechsel zur Wirkstoffkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat ist gegenüber dem Verbleib im ursprünglichen komplexeren antiretrovirales Regime virologisch nicht unterlegen (Anteil Patienten mit einem HIV-1 RNA Level von <200 Kopien/mL oder <50 Kopien/mL zu Woche 48). Auch in der COMET-Studie wurde nach 24 Wochen der Level von <400 HIV-Kopien/mL nach einem Wechsel zur einmal täglichen fixen Dosierung mit Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat + Efavirenz aufrechterhalten.

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<ul style="list-style-type: none"> • Zwischen den Behandlungsgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung der CD4-Zellzahl zu Baseline. • Langzeitdaten unterstützen die vergleichbaren Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf den HIV-1 RNA Level von <50 Kopien/mL und die CD4-Zellzahl. • Der Wechsel auf die Dreifachkombination war wirksam in Bezug auf die Aufrechterhaltung oder Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HR-QOL). Die Therapieadhärenz wurde aufrechterhalten oder verbessert. Die Patienten bevorzugten die Wirkstoffkombination Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat gegenüber dem vorherigen komplexeren Behandlungsregime. <p>Schlussfolgerung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Wechsel zu einer einmal täglichen Dreifachkombinations-Therapie mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat ist wirksam in der Aufrechterhaltung der virologischen Suppression bei vorbehandelten Patienten mit HIV-1 Infektion, die bereits in ihrem derzeitigen antiretrovirales Regime virologisch supprimiert sind. Der Therapiewechsel ist gut verträglich. • Die Therapieadhärenz wurde durch den Wechsel beibehalten oder verbessert.
McKeage et al. (2009) [33]	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Review über pharmakologische Eigenschaften, therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Darunavir. <p>Pharmakologische Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darunavir ist ein oraler HIV-1 PI. In vitro Studien zeigen größere Wirksamkeit als Saquinavir, Amprenavir, Nelfinavir, Indinavir, Lopinavir und Ritonavir. • In vorbehandelten Patienten wurde Darunavir-Resistenz erst nach Auftreten von mindestens drei Darunavir-Resistenzassoziierten Mutationen (7-9% Prävalenz) zusammen mit einer Vielzahl von PI-Resistenzassoziierten Mutationen beobachtet (POWER-Studien). Die TITAN-Studie fand in vorbehandelten Patienten mit virologischem Versagen eine bessere Wirksamkeit von Darunavir/r im Vergleich zu Lopinavir/r. <p>Therapeutische Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • POWER-Studien (vorbehandelte Patienten): Zu allen Zeitpunkten wiesen Darunavir behandelte Patienten eine erhöhte Viruslast-Reduktion im Vergleich zu anderen PI auf. • TITAN-Studien (vorbehandelte Patienten): Signifikant bessere Wirksamkeit (Anzahl Patienten mit <400 HIV-1 RNA Kopien/mL) von Darunavir/r im Vergleich zu Lopinavir/r zu Woche 48 und 96. <p>Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In klinischen Studien war Darunavir generell gut verträglich, die meisten unerwünschten Ereignisse waren von moderater oder milder Intensität. Unter Darunavir/r wurden weniger Ereignisse von Durchfall und Anstieg von Triglyzeriden und Cholesterin beobachtet als unter Lopinavir/r oder anderen PI. Zusätzlich wurden weniger Behandlungsabbrüche unter Darunavir/r als unter Lopinavir/r beobachtet.
Perry (2010) [34]	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Review über die pharmakologischen Eigenschaften, die therapeutische Wirksamkeit, Verträglichkeit, Dosis und Einnahme, sowie die Rolle von Maraviroc in der Behandlung der HIV-1 Infektion mit CCR5-tropen Viren. <p>Pharmakologische Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im frühen Stadium einer HIV-1 Infektion ist die Membranfusion zwischen

Referenz	Beschreibung/Zusammenfassung
	<p>Virus und Wirtszelle bei der Mehrzahl der Patienten (ca. 80%) abhängig von dem Chemokinrezeptor CCR5. Maraviroc bindet CCR5 nicht-kompetitiv und inhibiert die Virus-Replikation. Im späteren Verlauf der Krankheit wird der CCR5-abhängige Eintrittsweg häufig von dem CXCR4-abhängigen Zelleintrittsweg verdrängt (ca. 60% der Patienten). Maraviroc ist gegen CXCR4-trope Viren ineffektiv. Es ist daher essentiell, vor Behandlung den Zelleintrittsweg (CCR5- oder CXCR4-Tropismus) zu bestimmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Kreuzresistenzen zwischen Maraviroc und Enfuvirtid werden als unwahrscheinlich eingestuft. In vitro blieben Maraviroc resistente HIV-1 Isolate sensitiv gegen Enfuvirtid und Saquinavir. Maraviroc-Versagen kann durch unentdeckte Vorkommen von CXCR4-tropen Viren bedingt werden. <p>Therapeutische Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> MOTIVATE-Studien (vorbehandelte Patienten): Maraviroc in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie (optimized background therapy, OBT) reduzierte die Plasma HIV-1 RNA Konzentration signifikant mehr als Placebo in Kombination mit einer OBT (48 Wochen, Differenz Maraviroc-Placebo -1,05 log₁₀ HIV-1 RNA Kopien/mL [-1,33,-0,78; 97,5% Konfidenzintervall]). Weiterhin hatte die Maraviroc Gruppe signifikant höhere CD4+ Zellzahlen (48 Wochen, Differenz Maraviroc-Placebo 63 Zellen/μL) und mehr Patienten mit nicht nachweisbarer Plasma HIV-1 RNA (48 Wochen, 56 vs. 22 <400 Kopien/mL; 46 vs. 17 <50 Kopien/mL). Qualitativ gleichwertige Daten wurden in der Nachbeobachtung nach 96 Wochen Studiendauer erhoben. <p>Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> MOTIVATE-Studien (vorbehandelte Patienten): Generell wurde Maraviroc nach 48 und 96 Wochen gut vertragen. Es wurden keine bedeutenden Unterschiede gegenüber Placebo (OBT) beobachtet.
Cruciani et al. (2010) [35]	<p>Protokoll eines geplanten Reviews der Cochrane Collaboration.</p> <p>Zur Verbesserung der Therapieadhärenz ist es sinnvoll, die Anzahl der einzunehmenden Tabletten zu minimieren und die Einnahmezeitpunkte zu reduzieren. In Patienten mit geringer Viruslast kann es daher sinnvoll sein, die Therapie zu vereinfachen.</p> <p>Im Rahmen einer Meta-Analyse wurde eine höhere Rate virologischen Versagens nach einem Wechsel zu einer Triple-NRTI Behandlung im Vergleich zur Beibehaltung einer PI-basierten Therapie gefunden. Eine Triple-NRTI Behandlung hat allerdings einige potenzielle Vorteile gegenüber einer PI-basierten Therapie (weniger Substanz-Interaktionen, weniger einzunehmende Tabletten, Fixkombinationen etc.).</p> <p>Die Cochrane Collaboration beabsichtigt daher einen Review von kontrollierten Studien durchzuführen, um die Frage zu beantworten, ob ein Wechsel zu einer Triple-NNRTI Therapie ähnliche Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweist wie eine weitergeführte PI basierte Behandlung.</p>
Cruciani et al. (2011) [36]	<p>Protokoll eines geplanten Reviews der Cochrane Collaboration.</p> <p>Zurzeit besteht Unklarheit in Bezug auf den biologischen Mechanismus, der der Erhöhung des kardiovaskulären Risikos von Abacavir zugrunde liegt. Es wurden allerdings einige kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Abacavir durchgeführt. Eine Zusammenfassung der vorliegenden Ergebnisse ist notwendig, um die Sicherheit einer Abacavir-Therapie besser beurteilen zu können.</p> <p>Die Cochrane Collaboration beabsichtigt daher einen Review von kontrollierten Studien durchzuführen, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie mit und ohne Abacavir zu vergleichen.</p>

/r=geboostert mit Ritonavir; 3TC=Lamivudin; ABC=Abacavir; ART=Antiretrovirale Therapie; ATV=Atazanavir; AZT=Azidothymidin (Zidovudin); CCR5=chemokine receptor type 5; cDNA=complementary DNA; CD4=Cluster of

Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen); CXCR4=Chemokine Receptor type 4 CYP3A/CYP3A4=Cytochrome P450, Family 3, subfamily A; d4T=Stavudin; ddI=Didanosin; DNA=Desoxyribonukleinsäure; DRV=Darunavir; EFV=Efavirenz; FPV=Fosamprenavir; FTC=Emtricitabin; HIV=Humanes Immundefizienz-Virus; IDV=Indinavir; ITT=Intention-to-Treat; LDL=Low-density Lipoprotein; LPV=Lopinavir; INI=Integrase-Inhibitor; mtDNA: mitochondriale DNA; nDNA: nukleären DNA; NNRTI=nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI=nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP=Nevirapin; PI=Proteinase-Inhibitor; OBT=optimierte Hintergrundtherapie; RAL=Raltegravir; RNA=Ribonukleinsäure; RTV=Ritonavir; SQV=Saquinavir; TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat

Zusammenfassung: Synoptische Evidenz-Übersicht

Ein **substanzspezifischer** Therapiestandard für die Umstellung vorbehandelter Patienten existiert nicht. Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich an der Umstellungsindikation (Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Therapievereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren - das führt zu einer erheblichen Varianz an möglichen Kombinationen. Es gibt zwar eine Vielzahl von RCT zu verschiedenen antiretroviralen Substanzen und Regimen zur Umstellung vorbehandelter Patienten, nicht jedoch Meta-Analysen oder systematische Reviews. Vor diesem Hintergrund wurde auf Reviews zu Einzelsubstanzen zurückgegriffen.

Leitlinien-Empfehlung

Nicht-vorbehandelte Patienten: Initialtherapie

Eine antiretrovirale 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). Die Substanzklassen stellen keine austauschbaren Alternativen dar und werden entsprechend gleichberechtigt empfohlen - die Auswahl der Substanzklasse des 3. Partners richtet sich nach dem medizinisch-klinischen Patientenprofil. Tabelle 3-3 zeigt eine Übersicht über die empfohlenen antiretroviralen Substanzen.

Tabelle 3-3: Übersicht über die mit großer Übereinstimmung empfohlenen Substanzen in der Initialtherapie

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

Vorbehandelte Patienten: Umstellung der Therapie

Eine Umstellung der antiretroviralen Therapie kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentiellen Interaktionen notwendig werden. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime sind virologische Versagen mittlerweile selten, die Hauptgründe für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen und Adhärenzprobleme [37, 38].

Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich an dem Grund für den Wechsel (Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Verbesserung und Sicherstellung der Adhärenz durch Therapievereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren. Entsprechend umfassen evidenzbasierte Leitlinien generelle Hinweise für die Umstellung, auf deren Basis das alternative Therapieregime zusammengestellt werden sollten, eine substanzspezifische zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten existiert jedoch nicht (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Übersicht über die Hinweise zur Therapieumstellung in relevanten Leitlinien

Land Referenz	Empfehlungen zur Therapie-Umstellung
<p>Deutschland/ Österreich (2012) Deutsch-Österreichische Leitlinie [39]</p>	<p>Umstellung supprimierter Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • - <p>Umstellung bei virologischem Versagen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei virologischem Therapieversagen sollte eine genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte erfolgen. • Ein Alternativregime bei Therapieversagen sollte mindestens zwei neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten, bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war. Die Auswahl sollte sich nach einer möglichst aktuellen Resistenztestung richten, wobei vorangegangene Resistenztestungen und antiretrovirale Regime mitberücksichtigt werden sollten. Entscheidungen über Zweit- und spätere Kombinationstherapien erfordern Spezialkenntnisse und sollten nur von besonders erfahrenen und geschulten Ärzten getroffen werden.
<p>Niederlande (2013) Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren (NVHB) [40]</p>	<p><i>Siehe:</i> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents des DHHS (2013) [41]</p>
<p>USA (2012) International Antiviral Society-USA (IAS-USA) [42]</p>	<p>Umstellung supprimierter Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Verminderung von Toxizität, Verbesserung von Adhärenz und Verträglichkeit und Vermeidung von Wechselwirkungen können bei virologisch supprimierten Patienten 1 oder mehrere Substanzen des Regimes umgestellt werden. Die Umstellung einzelner Substanzen bei virologisch supprimierten Patienten ist bei akuter oder chronischer Toxizität möglich, solange die Wirksamkeit des Regimes erhalten bleibt. • Zahlreiche Strategien zur Vereinfachung von Regimen bei virologisch supprimierten Patienten wurden untersucht. Eine Verringerung der Tablettenzahl durch den Einsatz von Fixkombinationen oder eine Verringerung der Dosisfrequenz wurden erfolgreich zur Verbesserung oder zum Erhalt der Adhärenz eingesetzt, und eine Meta-Analyse zeigte eine verbesserte Adhärenz bei QD- im Vergleich zu BID-Regimen. <p>Umstellung bei virologischem Versagen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue Regime für vorbehandelte Patienten sollten die Substanzen beinhalten, die auf Basis von genotypischer Resistenz-Analyse, Behandlungs- und Nebenwirkungshistorie und Verfügbarkeit zusätzlicher Substanzklassen die größtmögliche Wirksamkeit

Land Referenz	Empfehlungen zur Therapie-Umstellung
	<p>aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Management des virologischen Versagens eines Initialregimes ist üblicherweise unkompliziert, und für gewöhnlich kann ein neues Regime aus 3 aktiven Substanzen zusammengestellt werden. Das Regime sollte umgehend gewechselt werden, wenn das virologische Versagen bestätigt ist.
<p>USA (2013) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents des DHHS [41]</p>	<p>Umstellung supprimierter Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Therapievereinfachung kann im weitesten Sinne als eine Änderung der bestehenden wirksamen Therapie definiert werden, die zum Ziel hat, Tablettenzahl und Dosierungsfrequenz zu reduzieren, die Verträglichkeit zu verbessern oder spezifische Anforderungen hinsichtlich Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme zu vermindern. • Für Regime, die zur Therapievereinfachung eingesetzt werden, sollte grundsätzlich eine hohe Wirksamkeit bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten nachgewiesen worden sein, oder es sollte für den Patienten anhand seiner individuellen Vorbehandlung und seines Resistenzprofils eine hohe Wirksamkeit vorhergesagt werden können. • Umstellungen innerhalb der Substanzklasse (within-class) bieten den Vorteil, dass Patienten gegenüber bisher nicht eingesetzten Substanzklassen nicht exponiert werden, und diese für zukünftige Regime bewahrt werden. Bei Umstellungen innerhalb einer Substanzklasse werden im Allgemeinen eingesetzt: Neuere Substanzen, Koformulierungen oder Formulierungen, die mit einer geringeren Tablettenzahl oder einer niedrigeren Dosisfrequenz einhergehen oder die Wahrscheinlichkeit von Toxizitäten vermindern. • Eine übliche Umstellung außerhalb der Substanzklasse (out-of-class) zur Therapievereinfachung beinhaltet den Wechsel von einem PI-basierten auf ein NNRTI-basiertes Regime. • Neuere Substanzen, die an unterschiedlichen Stellen des HIV-Replikationszyklus eingreifen, wie beispielsweise der Integrase-Inhibitor (INI) Raltegravir (RAL) und der CCR5-Antagonist Maraviroc (MVC), bieten ebenfalls mögliche Kandidaten für eine Umstellung außerhalb der Substanzklasse, insbesondere bei Patienten mit Resistenzen gegenüber älteren antiretroviralen Substanzen. <p>Umstellung bei virologischem Versagen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Beurteilung und das Management eines vorbehandelten Patienten mit virologischem Versagen sind komplex. Ein Expertenrat ist in dieser Situation kritisch und sollte gesucht werden. • Die Analyse des virologischen Versagens sollte eine Beurteilung der individuellen Schwere der HIV-Infektion, der antiretroviralen Vorbehandlung, der Begleitmedikation unter Berücksichtigung von Wechselwirkungen mit antiretroviralen Substanzen, Verlauf von Viruslast und CD4-Zellzahl über die Zeit und die Ergebnisse vorangegangene Resistenztests beinhalten. • Resistenztests sollten durchgeführt werden, während der Patient das versagende antiretrovirale Regime einnimmt oder innerhalb von 4 Wochen nach Behandlungsabbruch. • Das Behandlungsziel bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit Resistenz und virologischem Versagen ist die Wiederherstellung der Virussuppression. • Bei der Zusammenstellung eines neuen Regimes sollten die

Land Referenz	Empfehlungen zur Therapie-Umstellung
	<p>Vorbehandlung des Patienten sowie vorangegangene und aktuelle Resistenztests verwendet werden, um mindestens 2 (bevorzugt 3) vollaktive Substanzen zu identifizieren, die mit einem optimierten Hintergrund-Regime kombiniert werden können. Eine vollaktive Substanz ist eine Substanz, für die auf Grundlage der Vorbehandlung des Patienten, Resistenztests und/oder eines neuartigen Wirkmechanismus antiretrovirale Wirksamkeit zu erwarten ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zugabe einer einzigen, vollaktiven Substanz zu einem Regime wird aufgrund des hohen Risikos für rasche Resistenzentwicklung generell nicht empfohlen. • Bei Patienten, für die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine klinische Progression (z. B. CD4-Zellzahl <100 Zellen/mm³) zu erwarten ist, und für die nur beschränkte Behandlungsmöglichkeiten bestehen, kann das Hinzufügen einer einzelnen Substanz das Risiko einer unmittelbaren klinischen Progression reduzieren, da auch ein vorübergehender Abfall der Viruslast oder ein vorübergehender Anstieg der CD4-Zellzahl mit einem klinischen Nutzen assoziiert ist. • Bei einigen stark vorbehandelten Patienten ist eine maximale virologische Suppression nicht möglich. In diesem Fall sollte die ART mit Regimen fortgesetzt werden, die mit der Zielsetzung der Minimierung der Toxizität, Aufrechterhaltung der CD4-Zellzahl und Vermeidung der klinischen Progression zusammengestellt wurden. • Absetzen oder kurzzeitige Therapie-Unterbrechung kann bei virämischen Patienten zu einem raschen Anstieg der HIV-RNA und einem Abfall der CD4-Zellzahl führen und somit das Risiko der klinischen Progression erhöhen. Diese Strategie wird daher nicht empfohlen.
<p>USA (2013) New York State Department of Health [43]</p>	<p>Umstellung supprimierter Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandler sollten eine erfolgreiche initiale ART umstellen, wenn die Adhärenz des Patienten bei der Fortsetzung des bestehenden Regimes gefährdet wird. • Wenn ein antiretrovirales Regime aufgrund von Toxizitäten umgestellt werden soll, sollte die Viruslast maximal supprimiert sein. • Wurde maximale Virussuppression erreicht, sollte der Kliniker die Substanz, die zu Nebenwirkungen geführt hat, ersetzen. • Vor der Umstellung eines erfolgreichen Regimes sollte der Kliniker die Ergebnisse vorangegangener Resistenztests überprüfen. <p>Umstellung bei virologischem Versagen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevor sie ein versagendes antiretrovirales Regime umstellen, sollten Behandler das Thema Adhärenz ansprechen, einen Resistenztest durchführen und erfahrene HIV-Behandler konsultieren. • Behandler sollten ein antiretrovirales Regime nicht umstellen, wenn die Virussuppression zwar nicht vollständig, die Reduktion aber im Vergleich zu Ausgangswert signifikant ist (Reduktion der Ausgangsviruslast um $\geq 0,5$ log Stufen oder 3-fach) und ein wirksameres antiretrovirales Regime aufgrund von Resistenzen oder Unverträglichkeiten nicht zusammengestellt werden kann. • Behandler sollten erfahrene HIV-Behandler konsultieren, wenn sie Zweitlinien-Regime und Salvage-Regime zusammenstellen. • Behandler sollten die individuelle antiretrovirale Vorbehandlung und

Land Referenz	Empfehlungen zur Therapie-Umstellung
	<p>die Ergebnisse von Resistenztests überprüfen, wenn sie Salvage-Therapie-Regime zusammenstellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandler sollten bei der Interpretation der Ergebnisse der Resistenz-Assays einen Experten hinzuziehen. • Kliniker sollten bei der Zusammenstellung eines Zweitlinien-Regimes eine Substanz aus einer Substanzklasse wählen, die nicht Bestandteil des Erstlinien-Regimes war. • Bei der Behandlung von Patienten mit multiplen Resistenzen sollten Kliniker Substanzen aus neuen antiretroviralen Klassen oder mit einzigartigen Resistenzprofilen, wie beispielsweise Entry-Inhibitoren oder Substanzen aus klinischen Studien oder Access-Programmen, berücksichtigen.
Australien (2012) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents [44]	<i>Siehe:</i> Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents des DHHS (2012) [45]
Großbritannien (2012) British HIV Association (BHIVA) [46]	<p>Umstellung supprimierter Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei supprimierten Patienten sollten die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile, Arzneimittelwechselwirkungen und Resistenzmuster vor der Umstellung einer der antiretroviralen Komponenten berücksichtigt werden. • Patienten mit NRTI-Resistenzmutationen sollten nicht von einem Ritonavir-geboosterten PI auf ein NNRTI- oder INI-basiertes Regime umgestellt werden. • Bei virologisch supprimierten Patienten empfehlen wir die Fortführung einer Standardkombinations-ART als Erhaltungstherapie. <p>Umstellung aufgrund von virologischem Versagen</p> <p><i>Best Practice für das Management von Patienten mit virologischem Versagen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Wahl eines neuen antiretroviralen Regimes hängt primär ab von den Ergebnissen der Resistenz-Tests und den Vorlieben des Patienten. Zusätzlich sollten die Ergebnisse von Tropismus- und HLAB57-Tests, Arzneimittel- bzw. Wechselwirkungen mit der Nahrung, Komorbiditäten und zukünftigen Therapieoptionen in Betracht gezogen werden. Das Ziel der neuen Kombination ist die Resuppression der Viruslast auf <50 RNA-Kopien/mL. <p><i>Patienten mit keiner oder begrenzter Resistenz</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit virologischem Versagen der Initialtherapie mit Wildtyp zu Baseline und ohne unter Therapie entstandene Resistenz-assoziierte Mutationen beim Versagen sollten auf ein PI/r-basiertes antiretrovirales Regime umgestellt werden. • Patienten mit virologischem Versagen der Initialtherapie mit Wildtyp zu Baseline und Vorliegen einer begrenzten Zahl Resistenz-assoziiierter Mutationen beim Versagen (inklusive 2-Klassen-Resistenz NRTI/NNRTI) sollten auf ein neues PI/r-basiertes Regime in Kombination mit 1, vorzugsweise 2 aktiven Substanzen umgestellt werden. • Patienten mit virologischem Versagen einer Initialtherapie aus PI/r + 2 NRTI mit majoren PI-assoziierten Mutationen sollten auf einen neuen, aktiven PI/r in Kombination mit 1, bevorzugt 2 aktiven

Land Referenz	Empfehlungen zur Therapie-Umstellung
	<p>Substanzen umgestellt werden, von denen eine einen neuen Wirkmechanismus aufweist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Vorliegen von Mutationen in der RT, die mit einer NRTI-Resistenz assoziiert sind oder bei vorangegangenen virologischem Versagen unter NRTI sollte nicht von PI/r auf Raltegravir oder einen NNRTI als 3. Partner umgestellt werden. <p><i>Patienten mit virologischem Versagen unter Dreiklassen-Therapie (NNRTI, NRTI, PI) mit oder ohne Dreiklassen-Resistenz</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit anhaltender Virämie und begrenzten Möglichkeiten zur Zusammenstellung eines vollständig suppressiven Regimes sollten die Optionen von Experten evaluiert und entschieden werden. • Patienten mit Dreiklassen-Resistenz sollten auf ein neues antiretrovirales Regime umgestellt werden, das aus mindestens 2, vorzugsweise 3 vollaktiven Substanzen besteht, und das mindestens 1 aktiven PI/r (e.g. Darunavir/r oder Tipranavir/r) und 1 Substanz mit neuem Wirkmechanismus (CCR5-Rezeptor-Antagonist oder Integrase/Fusions-Inhibitor) enthält, mit Etravirin als Option, basierend auf der viralen Suszeptibilität.
<p>Italien (2011) Antinori et al. [47]</p>	<p>Umstellung supprimierter Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Optimierung der antiretroviralen Therapie bei einem Patienten mit dauerhafter viraler Suppression indiziert die besten Strategien zur Therapieumstellung mit unterschiedlichem Zweck und einer unterschiedlichen Rationale, aber gemeinsamen Prinzipien. Die wichtigsten anerkannten Strategien sind: <ol style="list-style-type: none"> 1. Reduktion der Zahl der antiretroviralen Substanzen (Vereinfachung des Behandlungsschemas); 2. Reduktion der täglichen Dosen und Tablettenzahl, aber immer noch eine antiretrovirale Dreifach-Therapie (Vereinfachung des Managements); 3. Andere Strategien zur Umstellung einer Dreifach-Kombination, die nicht in den oben angeführten Bedingungen enthalten sind. <p>Umstellung bei virologischem Versagen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei einem Patienten mit virologischem Versagen soll ein neues antiretrovirales Regime mindestens 2, bevorzugt 3 vollaktive Substanzen enthalten. • Im Falle des ersten Versagens ist es ratsam, Substanzen aus anderen als den bisher gewählten Substanzklassen zu verwenden. • Mit den Standardtests kann der aktuell vorliegende Genotyp bestimmte „archivierte“ Mutationen möglicherweise nicht detektieren. Alle vorangegangenen genotypischen und phänotypischen Resistenztests müssen (bei der Entscheidung über die Zusammenstellung eines neuen Regimes) berücksichtigt werden; selbst Substanzen, die ein Patient niemals bekommen hat, sind möglicherweise nicht voll aktiv. • Alle möglichen negativen pharmakologischen Wechselwirkungen mit dem neuen Regime sollten berücksichtigt werden; eine Substanz, gegenüber der der Patient bis dahin nicht exponiert war, ist nicht immer vollaktiv, wenn sie in ein neues Regime eingeschlossen wird. • Bei Patienten, für die 3 vollaktive Substanzen nicht verfügbar sind, sollte berücksichtigt werden, dass einige antiretrovirale Substanzen (beispielsweise NRTI) auch bei vorliegenden Resistenzen aufgrund

Land Referenz	Empfehlungen zur Therapie-Umstellung
	<p>partieller antiviraler Aktivität zur Wirksamkeit des neuen Regimes beitragen können, während für andere Substanzen (z. B. Enfuvirtid, NNRTI, Raltegravir) keine partielle Aktivität gezeigt wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unabhängig von der Art des verwendeten Regimes sind bestimmte Faktoren mit einem günstigeren virologischen Ansprechen assoziiert (beispielsweise niedrig-gradige Virämie oder erhöhte CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt der Therapieumstellung, Verwendung einer Substanz aus einer neuen Klasse, eine ansteigende Zahl aktiver Substanzen und damit Erhöhung des Genotypic Susceptibility Score (GSS) und Phenotypic Susceptibility Score (PSS).
<p>Europa (2012) European Aids Clinical Society (EACS) [48]</p>	<p>Umstellung supprimierter Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein geboosterter PI sollte nur dann zur Vereinfachung, Vermeidung oder Verbesserung metabolischer Anomalien oder Erleichterung der Adhärenz auf ungeboostertes Atazanavir, einen NNRTI oder Raltegravir umgestellt werden, wenn die volle Aktivität von 2 im Regime verbleibenden NRTI garantiert werden kann. • Vereinfachung eines komplexen Regimes bei antiretroviral vorbehandelten Patienten: 1) Umstellung von Substanzen, die schwer zu verabreichen sind (Enfuvirtid) und/oder nur mäßig aktiv sind (NRTI im Falle einer multiplen NRTI-Resistenz) und/oder mäßig verträglich sind, und 2) Hinzunahme neuer, gut verträglicher, einfacherer und aktiver Substanz(en). • NRTI: Umstellung von BID- auf QD-Einnahme zur Vereinfachung, Vermeidung von Langzeit-Toxizität • Umstellung innerhalb einer Substanzklasse im Falle von Substanzspezifischen Nebenwirkungen • Umstellung eines PI/r auf einen NNRTI zur Vereinfachung, Vermeidung oder Verbesserung metabolischer Anomalien oder Erleichterung der Adhärenz. Nevirapin (NVP) hat ein vorteilhaftes metabolisches Profil. Efavirenz (EFV) hat den Vorteil des Vorliegens als Fixkombination (Atripla®) • Überprüfung der vollständigen antiretroviralen Vorgeschichte und verfügbaren Resistenztests • Vermeidung der Umstellung auf eine Substanz mit niedriger genetischer Barriere in Anwesenheit eines Backbones, das durch die Möglichkeit einer „archivierten“ Klassenresistenz gefährdet wird <p>Umstellung aufgrund von virologischem Versagen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von mindestens 2, vorzugsweise 3 aktiven Substanzen in einem neuen Regime (aktive Substanzen aus vorher verwendeten Klassen eingeschlossen) • Jedes Regime sollte mindestens 1 vollaktiven PI/r (beispielsweise Darunavir/r) plus 1 Substanz aus einer vorher nicht verwendeten Klasse, z. B. Fusions-Inhibitor, Integrase-Inhibitor oder CCR5-Antagonist (sofern ein Tropismus-Test ausschließlich R5-trope Viren zeigt) oder 1 NNRTI (beispielsweise Etravirin) beinhalten, beurteilt anhand von genotypischen Resistenztests. • Verzögerung der Umstellung, falls gemäß Resistenzdaten <2 aktive Substanzen verfügbar sind - außer bei Patienten mit niedriger CD4-Zellzahl (<100 CD4-Zellen/µl) oder mit einem hohen Risiko der klinischen Verschlechterung, bei denen es das Ziel ist, die Immunfunktion durch partielle Reduktion der Viruslast (Reduktion um

Land Referenz	Empfehlungen zur Therapie-Umstellung
	<p>>1 log-Stufe) durch Recycling aufrechtzuerhalten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Berücksichtigung experimenteller und neuer Substanzen, bevorzugt innerhalb klinischer Studien, im Falle begrenzter Möglichkeiten (funktionale Monotherapien sollten vermieden werden) • Unterbrechung der Behandlung wird nicht empfohlen • Die Fortführung von Lamivudin (3TC) oder Emtricitabin (FTC) sollte selbst bei dokumentierter Resistenz-assoziiierter Mutation (M184V/I) in bestimmten Situationen in Betracht gezogen werden. • Stehen viele Möglichkeiten zur Verfügung, umfassen die Kriterien für eine bevorzugte Wahl: Einfachheit des Regimes, Bewertung der Risiken hinsichtlich Toxizitäten, Wechselwirkungen, zukünftige Salvage-Therapie.

/r=geboostert mit Ritonavir; 3TC=Lamivudin; ART=antiretrovirale Therapie; BID=zweimal am Tag (bis in die); CD=Cluster of Differentiation; DHHS=Department of Health and Human Services; EFV=Efavirenz; FTC=Emtricitabin; HIV=Humanes Immundefizienz-Virus; INI=Integrase-Inhibitor; MVC=Maraviroc; NNRTI=nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI=nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP=Nevirapin; RAL=Raltegravir; RNA=Ribonukleinsäure; PI=Proteinase-Inhibitor; QD=einmal am Tag (quaque die);

* Frankreich: Die geplante und notwendige Aktualisierung wurde aufgrund einer in Frankreich aktuell geführten generellen Leitlinien-Diskussion noch nicht durchgeführt; es ist davon auszugehen, dass die Aktualisierung in 2013 erfolgt.

Schweiz: Es gibt keine nationale Therapie-Leitlinie.

Zusammenfassung: Leitlinien

Generell wird in den Leitlinien zwischen zwei Indikationen zur Umstellung unterschieden:

- Umstellung supprimierter Patienten
 - aufgrund von Nebenwirkungen
 - zur Unterstützung bzw. Verbesserung der Adhärenz durch Therapievereinfachung
- Umstellung von Patienten aufgrund von virologischem Versagen

Diese Unterscheidung ist insofern von großer Bedeutung, als dass ein vorbehandelter Patient, dessen Virus keine Resistenz-assoziierten Mutationen aufweist und der ausschließlich aufgrund von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder zur Therapievereinfachung und Sicherstellung der Adhärenz umgestellt wird, funktionell den gleichen Resistenz-Status aufweist wie ein nicht-vorbehandelter Patient. Damit können die Daten von nicht-vorbehandelten Patienten auf diese funktionell nicht-vorbehandelten Patienten übertragen werden; die Therapieauswahl kann und wird nach den gleichen Kriterien erfolgen wie bei einem nicht-vorbehandelten Patienten. Dies wird in den DHHS-Leitlinien explizit ausgeführt: „Für Regime, die zur Therapievereinfachung eingesetzt werden, sollte grundsätzlich eine hohe Wirksamkeit bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten nachgewiesen worden sein, oder es sollte für den Patienten anhand seiner individuellen Vorbehandlung und seines Resistenzprofils eine hohe Wirksamkeit vorhergesagt werden können.“

Da sich das Regime, auf das gewechselt wird, an der Umstellungsindikation und dem individuellen medizinischen Patienten-Status (Resistenzprofil) orientieren muss, ist sowohl

die Verfügbarkeit verschiedener Substanzklassen als auch verschiedener Substanzen innerhalb einer Substanzklasse zwingend notwendig. Zudem kann es vor diesem Hintergrund keine konkreten Substanzklassen- oder substanzspezifischen Empfehlungen zur Umstellung von vorbehandelten Patienten geben.

Zu folgenden Umstellungsempfehlungen herrscht Konsensus:

- Umstellung supprimierter Patienten
 - Die generellen Empfehlungen beinhalten die Beibehaltung einer Dreifachtherapie aus der Kombination von 2 NRTI mit einem 3. Partner – exemplarisch hier die Ausführungen in den BHIVA-Leitlinien: „Bei virologisch supprimierten Patienten empfehlen wir die Fortführung einer Standardkombinations-ART als Erhaltungstherapie.“
 - Aufgrund der besonderen Bedeutung der Adhärenz in der antiretroviralen Therapie stellt unzureichende Adhärenz eine Umstellungsindikation dar.
 - Zur Therapievereinfachung und Steigerung der Adhärenz kann auf Koformulierungen oder andere Dosierungen umgestellt werden, um Tablettenzahl und/oder Dosisfrequenz zu verringern.
 - Das Nebenwirkungsprofil muss bei der Umstellung generell in Betracht gezogen werden; bei Nebenwirkungen soll die verursachende Substanz, bzw. die verursachenden Substanzen ausgetauscht werden.
- Umstellung bei virologischem Versagen
 - Bei virologischem Therapieversagen sollte eine genotypische Resistenzanalyse erfolgen; das Alternativregime sollte mindestens zwei neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten, bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war.

Unabhängig vom Grund der Umstellung ist die Verfügbarkeit verschiedener Therapieoptionen sowohl hinsichtlich der Substanzklassen als auch der Substanzen innerhalb einer Klasse unabdingbar für eine langfristig erfolgreiche antiretrovirale Therapie.

Praktische Anwendung: Klinische Praxis

Die Betrachtung des gesamten Marktes aller antiretroviral behandelten Patienten zeigt, dass insgesamt >80% der Patienten mit einer Kombination aus 2 NRTI in Kombination mit einem 3. Partner behandelt werden (Quelle: IMS LRX-Tracker Q4-2012 (basierend auf GKV-Verordnungen)).

Zur Erfassung der relevanten Patientenpopulation im deutschen Versorgungskontext werden im Folgenden die Verordnungsdaten von Patienten dargestellt, deren Therapie - unabhängig vom Grund des Wechsels - umgestellt wurde:

Zum einen wird die medizinisch notwendige Individualisierung der Therapie bei vorbehandelten Patienten sehr deutlich: Einen einzigen Substanzstandard gibt es auch in der vorbehandelten Population nicht. Es zeigt sich, dass die Kombination von 2 NRTI mit einem

3. Partner auch bei der Umstellung vorbehandelter Patienten bevorzugt eingesetzt wird: Zwei Drittel aller Patienten werden auf eine entsprechende Dreifachtherapie umgestellt (66,5%). Dabei stellt TDF/FTC auch bei der Umstellung mit einem Anteil von rund 74% den präferierten NRTI-Backbone dar; bei den 3. Partnern werden hauptsächlich Substanzen aus der Klasse der PI, der NNRTI und der INI eingesetzt. Zu beachten ist hier, dass bei den dargestellten Daten alle vorgenommenen Umstellungen erfasst werden, z.B. auch die Umstellungen von weit(er) vorbehandelten Patienten.

Abweichungen von diesem Therapiestandard resultieren insbesondere bei den beschriebenen weiter vorbehandelten Patienten aus medizinischen Notwendigkeiten, die es erforderlich machen, auf weitere Therapievarianten zurückzugreifen: So werden bei insgesamt rund 13% der Patienten ein weiterer 3. Partner und/oder ein zusätzlicher NRTI zur klassischen Dreifachtherapie hinzugefügt. Bei etwa 16% der Regime, die zur Umstellung eingesetzt werden, wurde von der Kombination aus NRTI und 3. Partner abgewichen.

Folgende Therapie-Regime (Substanzkombinationen) werden bei der Umstellung eingesetzt (Tabelle 3-5):

Tabelle 3-5: Prozentuale Verteilung der Regime, die bei der Umstellung eingesetzt werden

Therapieregime (Substanzklassenkombinationen)	Prozentuale Verteilung (Basis: Alle Patienten, die in Q4-2012 umgestellt wurden)
2 NRTI + 3. Partner	66,5%
2 NRTI + >1-3. Partner	7,8%
3 NRTI + \geq 1-3. Partner	4,9%
1 NRTI + \geq 1-3. Partner	5,1%
NRTI-freie Therapien	9,2%
Mono-PI	5,3%
Kombination verschiedener NRTI	1,2%
Summe	100,0%

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

Daten aus der klinischen Praxis zu frühen Umstellungen – konkret Umstellungen der Initialtherapie - liefert eine aktuelle Publikation [49] der ART-CC (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration), einer Kollaboration von Kohorten-Studien aus Europa und Nordamerika, die mit dem Ziel der Untersuchung der Prognose von Patienten unter Initialtherapie ins Leben gerufen wurde. Insgesamt 21.801 Patienten mit einem Follow-Up von 28 Monaten (Median; [Interquartilsabstand (IQR) 14–45]; 55.941 Patientenjahre) wurden in die Analyse eingeschlossen. Insgesamt wechselten 8.786 (40%) Patienten während des Beobachtungszeitraums ihre Initialtherapie, 2.346 (11%) Patienten unterbrachen ihre Therapie und 427 (2,0%) Patienten verstarben. Von den Patienten, die ihre Initialtherapie veränderten, wechselten 4.983 (57%) Patienten innerhalb der Substanzklasse, bei 2.673 (30%) Patienten fand ein Wechsel der Substanzklasse statt, und 1.130 (13%) wechselten auf ein Nicht-

Standard-Regime – insgesamt 7.656 (87%) der Patienten blieben damit auf einer Standard-Dreifachtherapie aus NRTI-Backbone und 3. Partner. Die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung lag bei 25% bezogen auf ein Jahr und 47% bezogen auf drei Jahre. Die Gründe für einen Therapiewechsel lagen bei 4.999 (23%) der Patienten vor: Der Hauptgrund waren Nebenwirkungen (40%), während virologisches Versagen selten war (8%).

Zusammenfassung: Klinische Praxis

Ein substanzspezifischer Therapiestandard existiert bei der Umstellung vorbehandelter Patienten nicht; ebenso wie in der Initialtherapie wird jedoch die Kombination von 2 NRTI mit einem 3. Partner auch bei der Umstellung bevorzugt und bei frühen Umstellungen primär eingesetzt.

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 in der antiretroviralen Therapie ist die Substanzklassen-Kombination aus zwei NRTI + 3. Partner.

1. *Literatur-Recherche:* Der Standard-of-Care in der antiretroviralen Therapie ist eine **Substanzklassen-Kombination** aus zwei NRTI + 3. Partner. Es existiert eine breite Varianz verschiedener Substanz-Kombinationen, die den medizinischen Bedarf an unterschiedlichen Optionen sowohl hinsichtlich von verschiedenen Substanzen innerhalb einer Substanzklasse als auch hinsichtlich verschiedener Substanzklassen deutlich widerspiegeln.
2. *Leitlinien:* Generell wird unterschieden zwischen der Umstellung supprimierter Patienten aufgrund von Nebenwirkungen oder zur Verbesserung der Adhärenz einerseits und der Umstellung von Patienten mit virologischem Versagen andererseits. Diese Differenzierung ist relevant, weil ein vorbehandelter Patient ohne Resistenz-assoziierte Mutationen einem nicht-vorbehandelten Patienten funktionell gleichzustellen ist. Diese Patienten werden nach den gleichen Kriterien behandelt wie nicht-vorbehandelte Patienten: „Für Regime, die zur Therapievereinfachung eingesetzt werden, sollte grundsätzlich eine hohe Wirksamkeit bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten nachgewiesen worden sein, oder es sollte für den Patienten anhand seiner individuellen Vorbehandlung und seines Resistenzprofils eine hohe Wirksamkeit vorhergesagt werden können [41].“ Dies bedeutet auch, dass Daten von nicht-vorbehandelten Patienten auf vorbehandelte Patienten ohne Resistenz-assoziierte Mutationen übertragen werden können.

Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich an der Umstellungsindikation (Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Therapievereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren - das führt zu einer erheblichen Varianz an möglichen Kombinationen, die für die Therapiesequenzierung und Sicherstellung einer dauerhaften viralen Suppression unabdingbar sind.

- a. Bei der Umstellung supprimierter Patienten wird die Beibehaltung einer Dreifachtherapie aus der Kombination von zwei NRTI mit einem 3. Partner empfohlen. Bei Unverträglichkeiten sollte die verursachende Substanz möglichst innerhalb der Klasse ausgetauscht werden. Zur Verbesserung der Adhärenz sollte auf neuere Substanzen oder Formulierungen mit niedrigerer Tablettenzahl und/oder Dosisfrequenz umgestellt werden.
 - b. Bei virologischem Therapieversagen sollte das Alternativregime mindestens 2 neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten, bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war. Die Zielsetzung ist die Re-Suppression des Virus.
3. *Klinische Praxis:* Der Therapiestandard ist auch bei der Umstellung vorbehandelter Patienten die Kombination von 2 NRTI mit einem 3. Partner (insbesondere bei frühen Umstellungen fast vollständig aus der Klasse der PI, der NNRTI und der INI) – ein substanzspezifischer Therapiestandard existiert nicht. Abweichungen vom Therapiestandard resultieren aus medizinischen Notwendigkeiten wie Resistenzen: Diese erfordern zum Teil die Zugabe eines weiteren NRTI und/oder 3. Partners, darüber hinaus gegebenenfalls in wenigen Fällen auch die vollständige Abweichung vom Therapiestandard.

Insgesamt zeigen Leitlinien-Empfehlungen und klinische Praxis deutlich die Komplexität und den medizinischen Bedarf in der antiretroviralen Therapie:

Die Zielsetzung einer antiretroviralen Therapie ist die dauerhafte virale Suppression. Um diese auch für Patienten mit Resistenzmutationen, Unverträglichkeiten oder Adhärenzproblemen lebenslang sicherzustellen, ist eine Bandbreite von verschiedenen Therapie-Alternativen zur Umstellung und Therapie-Sequenzierung zwingend notwendig. Unabhängig von der Umstellungsindikation sind somit sowohl unterschiedliche Substanz-Optionen innerhalb einer Substanzklasse als auch verschiedene Substanzklassen für eine dauerhaft erfolgreiche Therapie erforderlich. Vor diesem Hintergrund kann es nicht einen einzigen Therapiestandard geben.

Es ist davon auszugehen, dass die Europäische Zulassungsbehörde diesem medizinischen Bedarf mit der erteilten Zulassung für Stribild[®] Rechnung getragen hat.

Gemäß den Vorgaben zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (AM-NutzenV, § 6) ist beim Vorliegen mehrerer Alternativen die wirtschaftlichere zu wählen. Wie beschrieben, stellen die Substanzklassen und Regime zur antiretroviralen Therapie jedoch unterschiedliche Optionen (basierend auf Umstellungsindikation sowie Resistenz-

Verträglichkeitsprofil) und keine frei wählbaren Alternativen dar. Mehrere Alternativen bestehen somit nicht.

Entsprechend den Ausführungen ist somit folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulation 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 (vorbehandelte Patienten), für EVG/COBI/FTC/TDF heranzuziehen [50]:

- Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

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 Februar 2013 eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien durchgeführt [51].

Die Überprüfung, welche der empfohlenen Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung für die Indikationen „Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild[®] assoziiert sind“, haben Tabelle 3-1, erfolgte anhand der jeweiligen Fachinformationen auf der Internetseite der „Roten Liste“ [52].

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 2013-B-017. Kombination Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen

- mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind. 2013 29.05.2013.
- [2] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Oktober 2011. 2011.
- [3] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Oktober 2011. 2011.
- [4] 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.
- [5] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Juli 2011. 2011.
- [6] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: Oktober 2010. 2010.
- [7] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Zerit 20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln (Stavudin). Stand der Information: April 2011. 2011.
- [8] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [9] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Juli 2011. 2011.
- [10] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: September 2012. 2012.
- [11] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Mai 2011. 2011.
- [12] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Mai 2012. 2012.
- [13] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Juni 2012. 2012.
- [14] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: März 2012. 2012.
- [15] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [16] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [17] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: August 2012. 2012.
- [18] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [19] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [20] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [21] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Crixivan 200 mg/400 mg Hartkapseln (Indinavir). Stand der Information: Februar 2012. 2012.
- [22] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [23] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: September 2012. 2012.

- [24] Roche Pharma AG. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [25] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: Dezember 2011. 2011.
- [26] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [27] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [28] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [29] Roche Pharma AG. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: April 2010. 2010.
- [30] Croxtall JD, Keam SJ. Raltegravir: a review of its use in the management of HIV infection in treatment-experienced patients. *Drugs*. 2009 May 29;69(8):1059-75.
- [31] Curran A, Ribera E. From old to new nucleoside reverse transcriptase inhibitors: changes in body fat composition, metabolic parameters and mitochondrial toxicity after the switch from thymidine analogs to tenofovir or abacavir. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 May;10(3):389-406.
- [32] Deeks ED, Perry CM. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Atripla(R)): a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2010 Dec 3;70(17):2315-38.
- [33] McKeage K, Perry CM, Keam SJ. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs*. 2009;69(4):477-503.
- [34] Perry CM. Maraviroc: a review of its use in the management of CCR5-tropic HIV-1 infection. *Drugs*. 2010 Jun 18;70(9):1189-213.
- [35] Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Parisi SG. Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;Issue 1. Art.No.: CD008270. DOI: 10.1002/14651858.CD008270.
- [36] Cruciani M, Martí-Carvajal AJ, Mengoli C, Serpelloni G, Bovo C, Moyle G. Abacavir versus other nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone therapies for treatment of HIV infection (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;Issue 11. Art. No.: CD009390. DOI: 10.1002/14651858.CD009390.
- [37] Boyle A, Sonecha S, Mandalia S, Nelson M. An investigation into frequency and reasons why patients switch antiretroviral therapy and which antiretrovirals are commonly implicated in toxicity. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Oral #0312: *Journal of the International AIDS Society*; 2012.
- [38] Tacias M, Viciano P, Deig E, Arranz J, Pasquau J, Vera F, et al. Reasons for antiretroviral treatment changes in Spanish HIV 1 patients in 2011: SWITCH AUDIT study Poster P292. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection: *Journal of the International AIDS Society*; 2012.
- [39] 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).

- [40] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB). 2.4. Richtlijn anti-retrovirale therapie bij voorbehandelde patiënten. 2013 [03.04.2013]; Verfügbar unter: http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/2.4_Richtlijn_anti-retrovirale_therapie_bij_voorbehandelde_pati%C3%ABnten.
- [41] 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).
- [42] 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.
- [43] New York State Department of Health. Antiretroviral therapy. 2013. URL: <http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2013/03/antiretroviral-therapy-03-18-2013.pdf> (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [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 (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [45] 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).
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 6.1. November 2012. URL: <http://www.europeanaidsclicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EacsGuidelines-v6.1-2edition.pdf> (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [49] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *Aids*. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [50] Gilead Sciences GmbH. Briefing zur Beratungsanforderung §35a, April 2013. 2013.
- [51] Gilead Sciences GmbH. Leitlinien- und Literaturrecherche zur Therapiesituation bei der Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, bei denen HIV 1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind. 2013.
- [52] 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

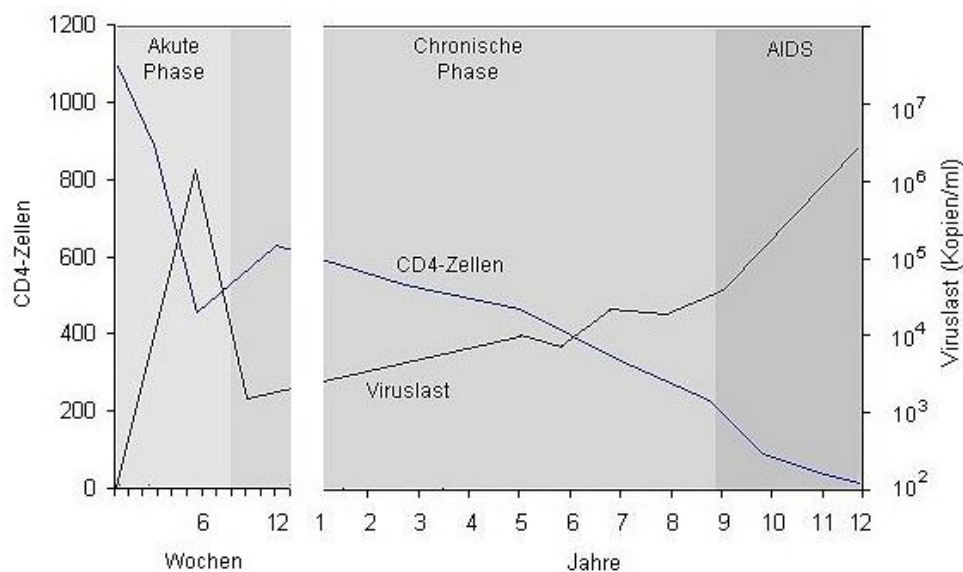
Das HI-Virus

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/mm³. 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

Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation		
A	B	C
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.
Laborkategorien der CDC-Klassifikation		
I	II	III
Anzahl der Helferzellen/ μ L	Anzahl der Helferzellen/ μ L	Anzahl der Helferzellen/ μ L
≥ 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

Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion	medianes Überleben (Jahre)	mediane Zeit bis zur Entwicklung von Aids (Jahre)
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 ≤ 50 CD4-Zellen/mm³ ist die Viruslast bei Frauen höher [10] und bei >350 CD4-Zellen/mm³ niedriger als bei Männern [10, 13, 14]. Als Ursachen werden hormonelle Unterschiede (die durch Östrogen herunter regulierte Expression von Tumornekrose-Faktors- α 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 ³)	DHHS ¹	IAS-USA ²	EACS ^{3*}	DÖL ⁴
Jede: Symptomatische Patienten	ART empfohlen	ART empfohlen	ART empfohlen	ART empfohlen:
Jede: Asymptomatische Patienten	<p>ART empfohlen: Aids-definierende Erkrankung in der Vorgeschichte</p> <p>ART empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des Risikos der Krankheitsprogression • Verhinderung der sexuellen Transmission des Virus 	<p>ART empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • akute Phase der Infektion, unabhängig von Symptomen • Tuberkulose <p>Stärke der Empfehlung steigt mit sinkenden CD4-Zellzahlen und bei Anwesenheit folgender Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft • chronische Hepatitis B-Koinfektion • Hepatitis C-Koinfektion (und CD4-Zellzahl <500) • Alter >60 Jahre • HIV-assoziierte Nephropathie 	<p>ART sollte abgewartet werden ART kann angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • auf individueller Basis, insbesondere auf Patientenwunsch und wenn der Patient bereit für die Therapie ist • bei serodiskordanten Paaren sollte ein früher Therapiebeginn als Bestandteil der Transmissionsprävention in Betracht gezogen und diskutiert werden 	<p>ART kann erfolgen: Die Indikationsstellung zur Therapie muss im Dialog zwischen spezialisiertem Arzt und informiertem Patienten gestellt werden. Sie folgt allgemeinen Gesichtspunkten und einer individuellen Risikoabschätzung. Diese orientiert sich vorrangig an der absoluten CD4+-Zellzahl, berücksichtigt darüber hinaus aber weitere Kriterien (Einzelfallentscheidung)</p>
<350	ART empfohlen	ART empfohlen	ART empfohlen	ART empfohlen
>350 bis <500	ART empfohlen	ART empfohlen	<p>ART empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwangerschaft (vor dem 3. Trimester) • Tuberkulose • HIV-assoziierte Nephropathie oder neurokognitive Beeinträchtigungen • Hodgkin's Lymphom • HPV-assoziierte maligne Tumoren • behandlungsbedürftige Hepatitis B-Infektion • nicht-behandlungsbedürftige Hepatitis B-Infektion bei HBeAg-positiven 	<p>ART empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> • hohe Plasmavirämie (>100.000 Kopien/mL) • Hepatitis C-Koinfektion • behandlungsbedürftige Hepatitis B-Koinfektion • rasches Absinken der CD4+-Zellzahlhohes kardiovaskuläres Risiko (z. B. Framingham >20%/10 Jahre) • Alter >50 Jahre • Schwangerschaft • Reduktion der Infektiösität

CD4-Zellzahl (Zellen/mm ³)	DHHS ¹	IAS-USA ²	EACS ^{3*}	DÖL ⁴
			Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis C-Koinfektion (unabhängig vom Therapiestatus) ART sollte in Betracht gezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> • primäre HIV-Infektion • non-Aids-Tumoren unter Chemo- oder Radiotherapie • anderweitig nicht erklärbare Autoimmunerkrankungen • hohes kardiovaskuläres Risiko (>20%/10 Jahre) oder kardiovaskuläre Vorgeschichte • nicht-behandlungsbedürftige Hepatitis B-Infektion 	
>500	ART empfohlen	ART empfohlen	ART empfohlen: siehe >350 bis <500 – außer ART sollte in Betracht gezogen werden: Hepatitis C-Infektion, wenn HCV-Therapie nicht in Frage kommt ART sollte abgewartet werden: nicht behandlungsbedürftige Hepatitis B-Infektion Hepatitis C-Infektion unter Therapie oder wenn Therapie in Betracht gezogen wird	ART empfohlen bei den unter >350 bis <500 genannten Komorbiditäten

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

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

³ modifiziert nach: European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 6.1.2012 [16]

⁴ 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/mm³ versus spät, d. h. bei einer CD4-Zellzahl von <200 CD4-Zellen/mm³, 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.

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. Das vorliegende Dokument bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung der Infektion mit HIV-1 bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, die vorbehandelt sind und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind.

Die Population der nicht-vorbehandelten HIV-1-Patienten (≥18 Jahre) wird in Modul 3A beschrieben und 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.

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 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]. Untherapiert versterben vermutlich mehr als 90% aller HIV-infizierten Patienten an Aids. Zwischen erster Aids-definierender

Erkrankung (opportunistische Infektionen und bösartige Tumore) und Tod vergingen in der „prä-ART-Ära“ in der Regel zwischen zwei und vier Jahre, untherapiert verstarben die Patienten dann oft binnen eines Jahres [3-5]. Mit der Verfügbarkeit der antiretroviralen Kombinationstherapie lässt sich die Krankheitsprogression bis hin zu Aids oder Tod heute verhindern. Mit Erreichen der maximalen viralen Suppression kommt es in der Regel auch zu einer Erholung der CD4-Zellzahl und Immunrekonstitution; die Lebenserwartung eines HIV-Infizierten ist heute fast normal [19]. Nach Einführung der ersten antiretroviralen Kombinationstherapie sank nicht nur die Inzidenz von Aids, sondern auch einige der opportunistischen Infektionen wurden kaum mehr beobachtet. Der deutliche Rückgang der Aids-assoziierten Todesfälle bis 2010 deutet auf einen breiten Zugang zu einer 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-infizierter Patienten ist daher sowohl im Hinblick auf die HIV-Infektion und ihre Therapie als auch im Hinblick auf potentielle Begleiterkrankungen erforderlich [1].

Grundsätzlich ist in der antiretroviralen Therapie die Kombination verschiedener Substanzklassen zur Vermeidung der Entwicklung viraler Resistenzen essentiell, denn je nach Substanzklasse greifen antiretrovirale Substanzen an verschiedenen Stellen im viralen Replikationszyklus ein und verhindern so die Selektion resistenter Mutationen. Derzeit stehen die folgenden Substanzklassen für die antiretrovirale Therapie zur Verfügung:

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.
5. Entry-Inhibitoren
 - CCR5-Antagonisten blockieren den CCR5-Korezeptor, der für den Eintritt des HI-Virus in die Zelle unabdingbar ist.
 - Fusions-Inhibitoren unterbinden die Fusion als letzten Schritt des Eintritts von HIV in die Zielzelle über die Blockade des viralen Transmembranproteins gp41.

Das grundsätzliche Ziel einer 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.

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 [20-23], Resistenzen [24-26] und schließlich klinischer Progression zu Aids oder Tod [27].

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 [28]. 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].

Hinzu kommt, dass die Normalisierung der Lebenserwartung erfolgreich behandelter HIV-Infizierter zusammen mit dem in den Leitlinien empfohlenen frühen Therapiebeginn den Lebenszeitraum, in dem eine antiretrovirale Medikation eingenommen werden muss, verlängern. Mit der Verlängerung des Therapiezeitraums [29-31] nimmt sowohl die Bedeutung der dauerhaften Adhärenz als auch der Bedarf an verschiedenen antiretroviralen Substanzen und Substanzklassen deutlich zu.

Aus diesen Gründen stellt die Förderung der Adhärenz gemäß Leitlinien 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 sowohl für Therapieumstellungen und -abbrüche als auch für Nicht-Adhärenz [39]. Weitere wichtige Adhärenz-beeinflussende Faktoren sind die psychische Verfassung des Patienten und sein Verständnis um die Zusammenhänge zwischen Adhärenz und klinischer Progression. Eine große Bedeutung hat dabei vor allem die Information, Aufklärung und Unterstützung durch die Ärzte und die Zusammenarbeit mit dem Patienten [28] (siehe dazu auch [11] und Bericht des G-BA-Unterausschusses zur HIV-Resistenztestung „Ärztliche Behandlung“ [40]).

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 ebenso die klinischen Leitlinien mit ihren Empfehlungen zur Therapievereinfachung – beispielsweise durch Einsatz von Fixkombinationen – Rechnung [8, 11, 15, 16, 41-47]. Darüber hinaus ist und bleibt die Individualisierung der Therapie, also ein möglichst auf die Lebensumstände des Patienten zugeschnittenes und mit ihm abgestimmtes Regime, von besonderer Bedeutung [48].

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.

Grundsätzlich unterscheidet man in der antiretroviralen Therapie zwei Patientenpopulationen:

1. Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten (nicht-vorbehandelte Patienten) – siehe Modul 3A, Abschnitt 3.1.
2. Patienten, die bereits antiretroviral behandelt werden (vorbehandelte Patienten): Die vorhandenen therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten werden im Folgenden ausgeführt.

Umstellung der Therapie bei vorbehandelten Patienten

Eine Umstellung der antiretroviralen Therapie kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapien, Patientenwunsch oder potentiellen Interaktionen notwendig werden. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime sind virologische Versagen mittlerweile selten, die Hauptgründe für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen und Adhärenzprobleme [49, 50]. Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich an dem Grund für den Wechsel (Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Verbesserung und Sicherstellung der Adhärenz durch Therapievereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren. Entsprechend umfassen evidenzbasierte Leitlinien generelle Hinweise für die Umstellung, auf deren Basis das alternative Therapieregime zusammengestellt werden sollten. (Abschnitt 3.1).

Bei der Zusammenstellung des neuen Regimes müssen die Unterschiede zwischen den Substanzklassen beachtet werden:

1. Wirkmechanismus und Resistenzprofil: NNRTI hemmen die virale Reverse Transkriptase, PI inhibieren die Protease und die INI die Integrase, CCR5-Antagonisten blockieren den für den Virus-Eintritt in die CD4-Zelle notwendigen CCR5-Korezeptor. Aufgrund der Unterschiede in den viralen Enzym-Targets ergeben sich unterschiedliche Resistenzprofile; es gibt keine Kreuzresistenzen zwischen den Klassen, so dass diese Substanzklassen im Rahmen einer Kombinationstherapie entsprechend sequentiell eingesetzt werden können. Bei virologischem Therapieversagen sollte eine genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte, resp. ein Tropismustest erfolgen [8].
2. Nebenwirkungsprofil: Auch die Nebenwirkungsprofile zwischen den Klassen sind vollkommen verschieden – so sind beispielsweise gastrointestinale Nebenwirkungen unter geboosterten PI häufig [51-58], während es unter NNRTI häufiger zu Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen kommt [59-61]. Bei einer Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen, sollte das neue Regime dahingehend bestimmt werden, diese Nebenwirkungen zu vermeiden oder wenigstens zu reduzieren.
3. Metabolisierung: Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung weisen die Substanzklassen unterschiedliche Wechselwirkungsprofile auf [62] – insbesondere bei komorbiden Patienten muss sich die Auswahl der Substanzklasse (und Substanz) auch an den potentiellen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten orientieren.

Generell wird in den Leitlinien zwischen zwei Indikationen zur Umstellung unterschieden – zum einen die Umstellung supprimierter Patienten aufgrund von Nebenwirkungen oder zur Unterstützung bzw. Verbesserung der Adhärenz durch Therapievereinfachung und zum anderen die Umstellung von Patienten aufgrund von virologischem Versagen. Diese Differenzierung ist relevant, weil ein vorbehandelter Patient, der unter seiner aktuellen Therapie effektiv virussupprimiert ist und keine Resistenz-assoziierten Mutationen aufweist, einem nicht-vorbehandelten Patienten funktionell gleichzustellen ist. Diese Patienten, die nur aufgrund von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder zur Therapievereinfachung und Sicherstellung der Adhärenz umgestellt werden, werden nach den gleichen Kriterien wie nicht-vorbehandelte Patienten behandelt: *„Für Regime, die zur Therapievereinfachung eingesetzt werden, sollte grundsätzlich eine hohe Wirksamkeit bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten nachgewiesen worden sein, oder es sollte für den Patienten anhand seiner individuellen Vorbehandlung und seines Resistenzprofils eine hohe Wirksamkeit vorhergesagt werden können [11].“* Dies bedeutet auch, dass Daten von nicht-vorbehandelten Patienten auf vorbehandelte Patienten ohne Resistenz-assoziierte Mutationen übertragen werden können.

Bei der Umstellung supprimierter Patienten wird die Beibehaltung einer Dreifachtherapie aus der Kombination von zwei NRTI mit einem 3. Partner empfohlen (BHIVA-Leitlinien [46]): *„Bei virologisch supprimierten Patienten empfehlen wir die Fortführung einer Standardkombinations-ART als Erhaltungstherapie.“* Bei Unverträglichkeiten sollte die verursachende Substanz möglichst innerhalb der Klasse ausgetauscht werden. Zur

Verbesserung der Adhärenz sollte auf neuere Substanzen oder Formulierungen mit niedrigerer Tablettenzahl und/oder Dosisfrequenz umgestellt werden.

Bei virologischem Therapieversagen hingegen sollte das Alternativregime gemäß Leitlinien mindestens 2 neue, in der Resistenztestung als aktiv beurteilte Substanzen enthalten, bevorzugt aus Substanzklassen, gegenüber denen das Virus noch nicht exponiert war. Die Zielsetzung ist die Re-Suppression des Virus.

Therapeutischer Bedarf

Da sich die Substanzwahl bei einem Therapiewechsel an der Umstellungsindikation sowie dem individuellen Patientenprofil orientieren muss, führt das grundsätzlich zu der Notwendigkeit einer erheblichen Varianz an möglichen Kombinationen – diese ist für die Therapiesequenzierung und Sicherstellung einer dauerhaften viralen Suppression unabdingbar.

Obschon heute hochwirksame und sehr gut verträgliche antiretrovirale Therapien zur Verfügung stehen, sind Umstellungen der antiretroviralen Therapie häufig notwendig:

Die ART-CC (Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration) ist eine Kollaboration von Kohorten-Studien aus Europa und Nordamerika, die mit dem Ziel der Untersuchung der Prognose von Patienten unter Initialtherapie ins Leben gerufen wurde. Aktuelle Daten der ARTCC bestätigen hohe Umstellungsraten für Patienten mit einer NNRTI-basierten und einer PI-basierten Therapie [63]: Insgesamt 21.801 Patienten mit einem Follow-Up von 28 Monaten (Median; [Interquartilsabstand (IQR) 14–45]; 55.941 Patientenjahre) wurden in die Analyse eingeschlossen. Insgesamt wechselten 8.786 (40%) Patienten während des Beobachtungszeitraums ihre Initialtherapie, 2.346 (11%) Patienten unterbrachen ihre Therapie und 427 (2,0%) Patienten verstarben. Von den Patienten, die ihre Initialtherapie veränderten, wechselten 4.983 (57%) Patienten innerhalb der Substanzklasse, bei 2.673 (30%) Patienten fand ein Wechsel der Substanzklasse statt, und 1.130 (13%) wechselten auf ein Nicht-Standard-Regime. Die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung lag damit bei 25% bezogen auf ein Jahr und 47% bezogen auf drei Jahre. Die Gründe für einen Therapiewechsel lagen bei 4.999 (23%) der Patienten vor: Der Hauptgrund waren Nebenwirkungen (40%), während virologisches Versagen selten war (8%). Zusätzliche Gründe waren Therapievereinfachung bei Patienten unter PI-basierten Regimen. Bereits in älteren Kohorten-Daten wurden hohe Umstellungsraten gefunden - der Rückgang der Umstellungsraten erklärt sich vermutlich sowohl durch die bessere Wirksamkeit als auch durch die bessere Verträglichkeit und Convenience neuerer Regime: Daten einer italienischen Kohorte [64] beziffern die Wahrscheinlichkeit für die Umstellung mindestens einer Substanz im ersten Jahr nach Therapiebeginn auf 36,1% - eine Zahl, die durch weitere Daten aus England [65] bestätigt wird.

Zusammenfassend sind derzeit in Deutschland 26 Arzneimittel (Einzelsubstanzen, Fixkombinationen oder Single-Tablet-Regime (STR)) aus fünf verschiedenen Substanzklassen für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten zugelassen (Tabelle 3-10):

Tabelle 3-10: Zugelassene Arzneimittel für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten

Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Hemmer (INI)	Entry-Inhibitoren
Abacavir (Ziagen [®]) [66]	Efavirenz (Sustiva [®]) [60]	Atazanavir (Reyataz [®])* [57]	Raltegravir (Isentress [®]) [67]	Maraviroc (Celsentri [®]) [68]
Abacavir/ Lamivudin (Kivexa [®]) [69]	Etravirin (Intelence [®]) [59]	Darunavir (Prezista [®])* [56, 70]		Enfuvirtid (Fuzeon [®]) [71]
Didanosin (Videx [®]) [72]	Nevirapin (Viramune [®]) [61]	Fosamprenavir (Telzir [®])* [58]		
Emtricitabin (Emtriva [®]) [73]	Nevirapin (Viramune [®] Retard) [74]	Indinavir (Crixivan [®]) [52]		
Lamivudin (EpiVir [®]) [75]		Lopinavir/ Ritonavir (Kaletra [®]) [54]		
Stavudin (Zerit [®]) [76]		Ritonavir (Norvir [®])** [55]		
Tenofoviridisoproxil (Viread [®]) [77]		Saquinavir (Invirase [®])* [53]		
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin (Truvada [®]) [78]		Tipranavir (Aptivus [®])* [51]		
Zidovudin J05AF01 (Retrovir [®]) [79]				
Zidovudin/ Lamivudin J05AR01 (Combivir [®]) [80]				
Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir J05AR04 (Trizivir [®]) [81]				

Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Hemmer (INI)	Entry-Inhibitoren
Substanzklassen: Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) + Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)				
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/Efavirenz (Atripla®) [82]				

* zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir®) [55]

** Einsatz ausschließlich als pharmakologischer Booster

Allerdings reduziert sich die vermeintliche Breite an verfügbaren Optionen (Tabelle 3-10) in der klinischen Praxis deutlich: Zum einen werden eine ganze Reihe der grundsätzlich zugelassenen Substanzen heute aufgrund von unzureichender Wirksamkeit und/oder einem ungünstigen Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil nicht mehr eingesetzt und sind als obsolet zu betrachten (z. B. Stavudin, Indinavir, Zidovudin). Zum anderen werden die NRTI-Backbones aufgrund der Adhärenz-Verbesserung grundsätzlich als Fixkombinationen eingesetzt (z. B. Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin), desgleichen wird Nevirapin aufgrund der einmal täglichen Gabe nunmehr fast vollständig in der Retard-Formulierung gegeben. Ritonavir findet ausschließlich als pharmakokinetischer Booster Anwendung.

Unter Berücksichtigung der genannten Faktoren zeigen sich die derzeit tatsächlich in Betracht kommenden Optionen (Tabelle 3-11). Im Hinblick auf die häufig erforderliche Umstellung einerseits und der Notwendigkeit einer dauerhaft viralen Suppression wird hier der therapeutische Bedarf an neuen Substanzen und Regimen deutlich.

Tabelle 3-11: Zugelassene Arzneimittel für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten - aktuelle Verordnungspraxis

Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Hemmer (INI)	Entry-Inhibitoren
Abacavir/ Lamivudin (Kivexa®) [69]	Efavirenz (Sustiva®) [60]	Atazanavir (Reyataz®)* [57]	Raltegravir (Isentress®) [67]	Maraviroc (Celsentri®) [68]
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin (Truvada®) [78]	Etravirin (Intelence®) [59]	Darunavir (Prezista®)* [56, 70]		Enfuvirtid (Fuzeon®) [71]
	Nevirapin (Viramune® Retard) [74]	Fosamprenavir (Telzir®)* [58]		
		Lopinavir/ Ritonavir (Kaletra®) [54]		
		Saquinavir (Invirase®)* [53]		
		Tipranavir (Aptivus®)* [51]		
Substanzklassen: Nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) + Nicht-nukleosidale Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)				
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/ Efavirenz (Atripla®) [82]				

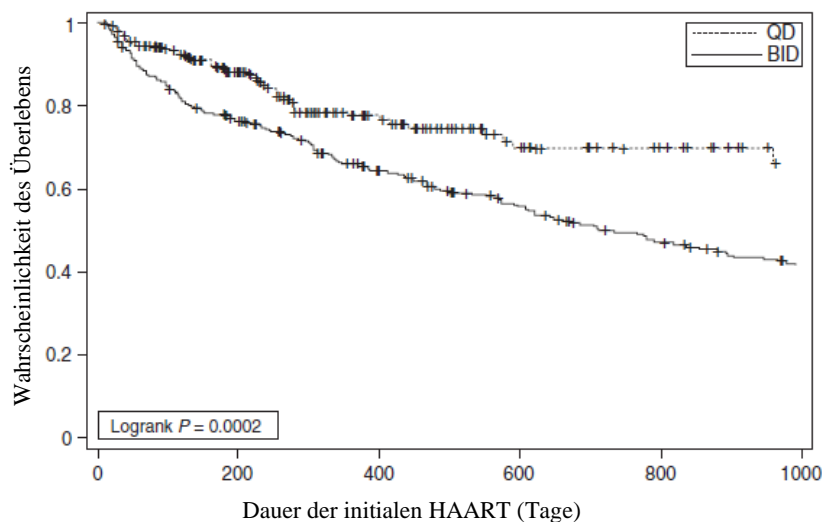
* zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir®) [55]

Obschon heute hochwirksame und sehr gut verträgliche antiretrovirale Therapien zur Verfügung stehen, sind Umstellungen der antiretroviralen Therapie häufig notwendig. Um also eine dauerhaft wirksame und verträgliche Therapie für Patienten auch bei Resistenzmutationen, Unverträglichkeiten oder Adhärenzproblemen lebenslang sicherzustellen, ist eine Bandbreite von verschiedenen Therapie-Alternativen zur Umstellung dieser Patienten auf eine Folgetherapie zwingend notwendig. Unabhängig von der Umstellungsindikation sind somit sowohl unterschiedliche Substanz-Optionen innerhalb einer Substanzklasse als auch verschiedene Substanzklassen für eine dauerhaft erfolgreiche Behandlung erforderlich. Während bei den NNRTI mit Nevirapin, Etravirin und Efavirenz mittlerweile drei, bei den PI insgesamt sechs sowie bei den Entry-Inhibitoren zwei zugelassene Substanzen für vorbehandelte Patienten zur Verfügung stehen, gab es mit Raltegravir bisher 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 [83], dass die vorgesehene Einmal-Gabe von Raltegravir aus pharmakokinetischen Gründen nicht möglich ist.

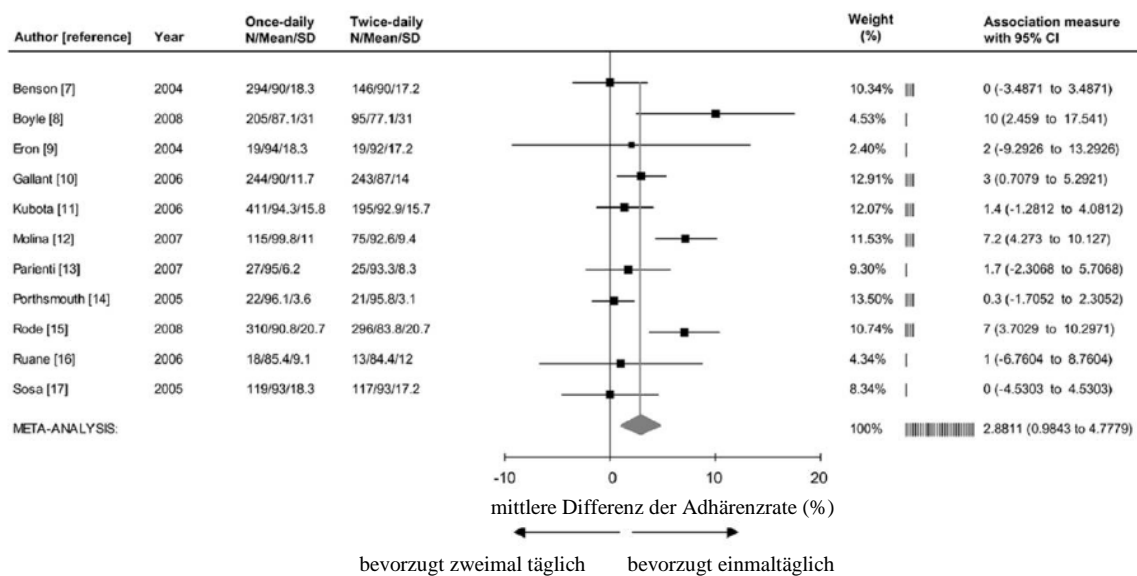
Die Einmalgabe ist jedoch ein wesentlicher Einflussfaktor auf die Adhärenz: Willig et al [84] untersuchten Daten von 542 Patienten, die zwischen 2000 und 2007 ihre erste antiretrovirale Therapie begonnen haben und diese Therapie mindestens 14 Tage lang einnahmen. Die Daten zeigen, dass die QD-Gabe der 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) [84]

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]

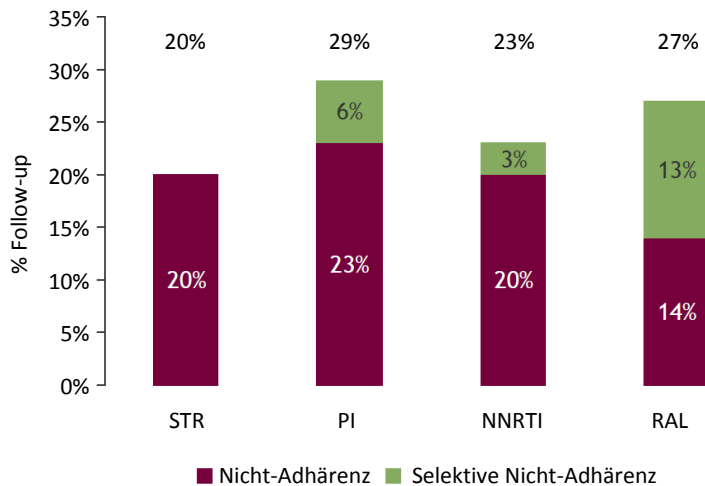
Abbildung 3: Forestplot des Effekts einer Einmal- im Vergleich zu einer Zweimal-Gabe auf die Adhärenzrate

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, bzw. Nicht-Einnahme bestimmter Bestandteile 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, bzw. Nicht-Einnahme wird wirksam verhindert. Dies führt, wie im Folgenden dargestellt, zu einem verbesserten klinischen Outcome hinsichtlich der virologischen Suppression und reduzierten Hospitalisierungsraten und ist damit hochrelevant für den Patienten.

Eine Analyse klinischer Daten von 1.604 Patienten in Italien in der COMPACT-Studie ergab 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/ 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/ 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%, bzw. 39% erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung [85].



Quelle: Antinori et al. (2012) [85]

Abbildung 4: Nicht-Adhärenz bei verschiedenen antiretroviralen Therapie-Regimen

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 [86].

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) [87]. 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 RAL-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 [87].

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, bzw. ein zweimal tägliches Regime einnahmen mit 23%, bzw. 22%, am schlechtesten war, zeigte sich bereits unter der Einnahme von Fixkombinationen, bzw. einem einmal täglichen Regime eine statistisch signifikante deutliche Verbesserung auf 15%, bzw. 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%, bzw. 18% lag, zeigten nur 11% von Patienten unter einem STR Probleme mit der Adhärenz ($p < 0,001$, bzw. $p < 0,02$). 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%; $p < 0,001$) [88].

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 [48].

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

Eine fast normale Lebenserwartung trotz HIV-Infektion ist heute Realität; dessen ungeachtet bleibt die lebenslang notwendige antiretrovirale Therapie eine Herausforderung – sowohl im Hinblick auf die notwendige dauerhaft hohe Adhärenz als auch auf die Verträglichkeits- und Sicherheitsprofile der eingesetzten Substanzen. Therapie-Umstellungen sind häufig notwendig, und dafür werden auch weiterhin immer wieder dringend neue Medikamente für das antiretrovirale Armamentarium benötigt: Es bedarf nicht nur wirksamer Optionen für die Therapie von HI-Viren mit Resistenz-assoziierten Mutationen, sondern auch einer großen Auswahl an hochwirksamen Medikamenten mit unterschiedlichen metabolischen und Verträglichkeitsprofilen. Von besonderer Bedeutung ist die bestmögliche Unterstützung der

notwendigen dauerhaft hohen Adhärenz durch neue Formulierungen. Vor allem die Einführung der Klasse der INI hat die Auswahl der Therapieoptionen in den letzten Jahren in erheblichem Maß bereichert - dies jedoch mit Verbesserungspotential.

Die Kombination EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild®) 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

Für das Anwendungsgebiet bei Patienten ohne Resistenz-assoziierte Mutationen gegen eine der drei antiretroviralen Substanzen in EVG/COBI/FTC/TDF liegen bisher keine klinischen Daten für EVG/COBI/FTC/TDF vor - dessen ungeachtet sind die zu den nicht-vorbehandelten Patienten erhobenen Daten übertragbar auf die hier vorliegende Population von Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild® assoziiert sind.

In den Empfehlungen zur Umstellung antiretroviral behandelter Patienten wird in allen nationalen und internationalen Leitlinien zwischen zwei Subpopulationen, bzw. Indikationen zur Umstellung unterschieden [8, 11, 15, 16, 46]:

- Supprimierte Patienten: Umstellung aufgrund von Nebenwirkungen oder zur Therapievereinfachung und Unterstützung, bzw. Verbesserung der Adhärenz
- Patienten mit virologischem Versagen: Umstellung aufgrund des virologischen Versagens und konsekutiver Virämie

Diese Unterscheidung ergibt sich aus dem entscheidenden Kriterium, das die Grundvoraussetzung für die virologische Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie darstellt: Dem Vorliegen Resistenz-assoziiierter Mutationen gegen die einzusetzenden Substanzen.

Die Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Resistenz-assoziierte Mutationen ist von elementarer Bedeutung: Ein vorbehandelter Patient, dessen Virus keine Resistenz-assoziierten Mutationen gegen antiretrovirale Substanzen aufweist, entspricht hinsichtlich des Resistenz-Status einem nicht-vorbehandelten Patienten. Damit ist dieser Patient im Hinblick auf die entsprechenden antiretroviralen Substanzen als funktionell nicht-vorbehandelt zu definieren - womit beide Populationen (nicht-vorbehandelt und vorbehandelt ohne

Resistenzen) als gleichgestellt zu betrachten sind. Vor dem Hintergrund der Gleichstellung der Population können klinische Daten zu nicht-vorbehandelten Patienten somit auf vorbehandelte Patienten ohne Resistenzen extrapoliert und damit übertragen werden [89].

Die Rationale der Übertragbarkeit klinischer Daten von nicht-vorbehandelten Patienten auf vorbehandelte Patienten ohne Resistenz-assoziierte Mutationen gegen die entsprechenden Substanzen lässt sich zudem wie folgt belegen:

1. Die DHHS-Leitlinien führen in den Empfehlungen zur Umstellung supprimierter Patienten explizit aus: „Für Regime, die zur Therapievereinfachung eingesetzt werden, sollte grundsätzlich eine hohe Wirksamkeit bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten nachgewiesen worden sein, oder es sollte für den Patienten anhand seiner individuellen Vorbehandlung und seines Resistenzprofils eine hohe Wirksamkeit vorhergesagt werden können.“ [11]. Gemäß der DHHS-Leitlinie ist somit davon auszugehen, dass die nachgewiesene Wirksamkeit eines antiretroviralen Regimes bei nicht-vorbehandelten Patienten auf suppressierte vorbehandelte Patienten extrapoliert und damit übertragen werden kann.
2. Die Übertragbarkeit der Daten ist hinsichtlich der Wirksamkeits- und des Verträglichkeitsprofils auch rein mechanistisch, und zwar sowohl pharmakologisch als auch biologisch, nachvollziehbar:

Eine Initialtherapie muss ausreichend virologisch wirksam sein, um das Virus erfolgreich zu kontrollieren und die Ausgangsviruslast unabhängig von ihrer Höhe (etwa 50% der Patienten weisen eine Ausgangsviruslast von >100.000 Kopien/mL auf) unter die Nachweisgrenze zu senken. Antiretrovirale Therapieregime, die zur Umstellung supprimierter Patienten eingesetzt werden, müssen hingegen lediglich ausreichend virologisch wirksam sein, um die Viruslast unter der Nachweisgrenze zu halten. Entsprechend muss die virologische Potenz einer antiretroviralen Initialtherapie mindestens so hoch sein wie die eines Regimes, auf das ein suppressierter Patient umgestellt wird. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass klinische Daten zur virologischen Wirksamkeit, die bei nicht-vorbehandelten Patienten erhoben werden, direkt auf die Umstellung vorbehandelter Patienten extrapolierbar sind, sofern diese keine Resistenzen gegen die Substanzen aufweisen.

Unter Therapie auftretende Nebenwirkungen sind primär Substanz- und nicht Virus-assoziiert, woraus schlussgefolgert werden kann, dass die Höhe der Viruslast zu Beginn einer bestimmten Therapie keinen Einfluss auf die auftretenden Nebenwirkungen hat. Entsprechend wird auch bei dem Bericht zum Sicherheitsprofil in den Fachinformationen [51-61, 66-69, 71-73, 75-82] zu den verschiedenen entsprechend zugelassenen antiretroviralen Substanzen nicht zwischen vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten unterschieden – ganz im Gegenteil beruht das in den Fachinformationen berichtete Sicherheitsprofil stets auf Basis des gesamten klinischen Entwicklungsprogramms.

3. Die European Medicines Agency (EMA) hat für EVG/COBI/FTC/TDF sowohl die Zulassung für nicht-vorbehandelte Patienten, als auch die Zulassung für die Patienten erteilt, die bekanntermaßen keine Resistenzen gegen einen der drei enthaltenen antiretroviralen Substanzen aufweisen. Da diese Zulassung ausschließlich auf Basis von klinischen Daten zu nicht-vorbehandelten Patienten eingereicht wurde, muss geschlussfolgert werden, dass die EMA die beiden Populationen auf Basis der dargestellten wissenschaftlichen Rationale funktionell gleichgestellt und die Daten entsprechend extrapoliert hat. Dies wird auch durch ein von der EMA erstelltes Konzeptpapier zur Extrapolation von klinischen Daten klar unterstützt: Die angestrebte Extrapolation ist definiert als Deduktion von Studienergebnissen in bestimmten Subpopulation (Quellenpopulation) auf andere Subpopulationen (Zielpopulation) – analog gilt dies für verwandte Erkrankungen oder Substanzen. Zielsetzung der Extrapolation von Daten ist zum einen die Reduktion des Bedarfs der zusätzlichen Datengenerierung für die Zielpopulation, und zum anderen die Vermeidung unnötiger Studien und Allokation von Ressourcen in die klinischen Studien, die tatsächlich notwendig sind. Grundvoraussetzung für die Übertragbarkeit ist eine pharmakologische und biologische Rationale, die für Quellen- und Zielpopulation anhand von Erkrankung, Medikation (Wirkmechanismus, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik) sowie Anwendbarkeit von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten bewertet werden sollte [89]. Für die beiden hier vorliegenden Populationen der nicht-vorbehandelten Quellenpopulation und der Zielpopulation von Patienten ohne Resistenz-assoziierte Mutationen, zeigt sich die geforderte pharmakologische und biologische Rationale deutlich bei der vollständigen Übereinstimmung der genannten Parameter. Vor diesem Hintergrund ist mit Erteilung der Zulassung also davon auszugehen, dass die EMA die Übertragbarkeit der Daten von nicht-vorbehandelten Patienten auf vorbehandelte Patienten ohne Resistenz-assoziierte Mutationen als gegeben ansieht.

Dies kann durch erste 12-Wochen Ergebnisse einer einarmigen Studie unterstützt werden, in die insgesamt 48 Patienten eingeschlossen wurden: Die Studie GS-US-236-0123 ist eine einarmige, offene Switch-Studie, in der Patienten, die zuvor mindestens sechs Monate virologisch stabil mit RAL+FTC/TDF als Initialtherapie behandelt worden sind und deren Viruslast seit sechs Monaten vor dem Screening unter der Nachweisgrenze lag (gemäß des lokal verwendeten HIV-Tests; mindestens zweimal mit dem gleichen Test bestätigt), eingeschlossen wurden. Außerdem durften die Patienten keine zwei bestätigten HIV-1 RNA-Level über der Nachweisgrenze aufweisen, nachdem sie virologisches Ansprechen erreicht hatten. Nach einer maximal 21 Tage andauernden Screening-Phase wechselten alle Patienten von ihrer bisherigen Therapie mit RAL+FTC/TDF zu EVG/COBI/FTC/TDF. Alle Patienten wurden für 48 Wochen mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelt. Die ersten 12-Wochen Ergebnisse dieser Studie zeigen bereits, dass EVG/COBI/FTC/TDF virussupprimierte Patienten weiterhin unter der Nachweisgrenze halten kann (100,0% der Patienten sprachen nach 12 Wochen virologisch an [HIV-1 RNA Viruslast <50 Kopien/mL]). Zudem zeigt sich eine gute immunologische Wirksamkeit: Die bereits zu Baseline relativ hohen CD4-Zellzahlen (im Mittel 711 Zellen/mm³) dieser Patienten erholen sich in dem kurzen Zeitraum

sogar noch weiter, und steigen kontinuierlich an (Erhöhung nach 12 Wochen um durchschnittlich 33 CD4-Zellen/mm³ auf 744 CD4-Zellen/mm³). Im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse zeigen sich bei den Patienten dieser Studie keine Abweichungen zu den bisher in Zusammenhang mit EVG/COBI/FTC/TDF beobachteten Ereignissen, und es traten keine weiteren, unerwarteten unerwünschten Ereignisse auf. Insgesamt zeigte sich bei 36 (75,0%) Patienten ein unerwünschtes Ereignis; von diesen hatten 12 (25,0%) Patienten ein gastrointestinales unerwünschtes Ereignis (häufigstes Ereignis: Diarrhoe: 5 [10,4%] Patienten) und 11 (22,9%) Patienten ein psychiatrisches unerwünschtes Ereignis (häufigstes Ereignis: Schlaflosigkeit: 5 [10,4%] Patienten).

Zusammenfassend entspricht das STR EVG/COBI/FTC/TDF somit klar den geforderten hohen Ansprüchen an eine antiretrovirale Therapie, und deckt in einer chronischen Indikation, die eine lebenslange Therapie erfordert, den medizinischen Bedarf an neuen Therapieoptionen. Wie Raltegravir, der bisher einzige zugelassene INI [90], zeichnet sich auch EVG/COBI/FTC/TDF durch eine sehr gute virologische Wirksamkeit bei rascher Absenkung der initialen Viruslast und sehr gute immunologische Wirksamkeit aus [91, 92]; erste Daten bei vorbehandelten Patienten bestätigen die Wirksamkeit und Verträglichkeit von EVG/COBI/FTC/TDF auch in dieser Population. Darüber hinaus wird EVG/COBI/FTC/TDF als erstes INI-basiertes STR nur einmal täglich in Form einer Tablette gegeben, was zum einen die dauerhafte Adhärenz und damit nachhaltige virale Suppression unterstützt, 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 antiretroviralen 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 [93].

In der nachfolgenden Tabelle 3-12 ist die Prävalenz von HIV/Aids in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-12: Prävalenz von HIV/Aids in Deutschland

	2009 [94]	2010 [95]	2011 [96]	2012 [97]
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 ¹	nicht berichtet	nicht berichtet
Gesamtzahl Aids-Fälle seit Beginn der Epidemie	~36.500	~37.000 ¹	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)

¹ 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 [93]. 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 [93].

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 [93]. 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 3-13 ist die Inzidenz von HIV/Aids in Deutschland dargestellt.

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

	2009 [94]	2010 [95]	2011 [96]	2012 [97]
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 [98]	2.918 [98]	2.889 [7]	nicht berichtet
HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt ¹	542 [98]	~760 [98] ²	~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)

¹ klinisches Aids oder <200 CD4-Zellen/mm³

² nach Korrektur für Unterfassung

Mit antiretroviraler Therapie behandelte HIV/Aids-Patienten in Deutschland

Tabelle 3-14 stellt die Zahl der HIV/Aids-Patienten dar, die in Deutschland in den Jahren 2009 bis 2012 mit antiretroviraler Therapie behandelt wurden.

Tabelle 3-14: 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) [94]	~70.000 (63.000- 83.000) [95]	~73.000 (66.000- 80.000) [96]	~78.000 (66.000- 91.000) [97]
Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten	~43.000 [99]	50.000 ¹ [99]	~52.000 [96]	~50.000 [97]
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%)

¹ Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit antiretroviralen Initialtherapie (~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 [98]. Die Gesamtzahl der antiretroviral Therapierten ist zwischen den Jahren 2009 und 2010 deutlich angestiegen und lag Ende 2012 bei geschätzt ca. 50.000 Personen [97]. 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/mm³; 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/mm³ zu beginnen. Insofern ist davon auszugehen, dass der allergrößte Teil der derzeit 14.000 diagnostizierten, jedoch nicht behandelten Personen noch nicht therapiebedürftig ist oder keine Therapie möchte. Gestützt wird diese Hypothese durch zusätzliche Daten des RKI, wonach etwa 40% aller Patienten bei Erstdiagnose oberhalb der CD4-Zellzahl von 350 Zellen/mm³ liegen; etwa 10% der Patienten liegen sogar oberhalb von 500 CD4-Zellen/mm³. 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.

Mit antiretroviraler Therapie behandelte HIV/Aids-Patienten in Deutschland, die die Therapie wechseln

Die Umstellung einer antiretroviralen Therapie kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft,

Begleittherapien, Patientenwunsch oder potentiellen Interaktionen notwendig sein. Virologisches Versagen ist aufgrund der hohen Wirksamkeit der vorhandenen Therapien nur noch selten ein Grund für eine Therapieumstellung. Hauptgründe sind mittlerweile Adhärenzprobleme und Nebenwirkungen [49, 50].

Aktuelle Daten der ART-CC zeigen hohe Umstellungsraten für Patienten mit einer NNRTI-basierten und einer PI-basierten Therapie [63]: Die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung lag damit bei 25% bezogen auf ein Jahr und 47% bezogen auf drei Jahre. Im Vergleich mit älteren Kohorten-Daten [65] zeigt sich ein deutlicher Rückgang der jährlichen Umstellungsrate, der aus der Verfügbarkeit neuer Regime mit verbesserten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofilen resultiert. Dies konnten auch Cicconi et al zeigen, die verschiedene Beobachtungszeiträume miteinander verglichen: Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Therapie aufgrund von Unverträglichkeit umgestellt wurde, war im jüngsten Beobachtungszeitraum deutlich geringer als in den vorhergehenden, älteren Perioden [64].

Basierend auf diesen Kohorten-Daten und aktuellen, eigenen Verordnungsbasierten Berechnungen wird von einer jährlichen Umstellungsrate von 23% für das Jahr 2012 ausgegangen. Da auch über die nächsten Jahre mit weiteren Verbesserungen der antiretroviralen Therapie zu rechnen ist, steht zu vermuten, dass sich die Umstellungsraten weiter reduzieren.

Im Jahr 2012 wechselten 11.500 HIV-Patienten ihre Therapieregime und für 2013 wird mit 13.800 „Switch-Patienten“ gerechnet [63].

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 3-15: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2012 bis 2017

Jahr	HIV-Neuinfektionen	Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten	Mit antiretroviraler Therapie behandelte HIV/Aids-Patienten, die die Therapie wechseln
2012	~3.400 (3.100-3.600)	~50.000	11.500 (23%)
2013	3.000	60.000 (59.000-61.000)	13.800 (23%)
2014	3.000	62.500 (61.500-63.500)	12.600 (20%)
2015	3.000	65.000 (64.000-66.000)	12.350 (19%)
2016	3.000	70.000 (69.000-71.000)	12.600 (18%)
2017	3.000	75.000 (74.000-76.000)	12.750 (17%)

Bis zum Ende 2012 wurden dem RKI für die Jahre 2011 und 2012 insgesamt ca. 2.700 bzw. 3.400 HIV-Neuinfektionen gemeldet [96, 97]. Der Schätzung des RKI zufolge leben außerdem 14.000 Personen in Deutschland, die mit HIV infiziert, aber noch nicht diagnostiziert sind [97]. 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. Durch die Änderung der Deutsch-Österreichischen Leitlinie, die eine antiretrovirale Therapie bereits bei einer CD4-Zellzahl von 350-500 Zellen/mm³ empfiehlt, ist, bei einer gleichbleibenden Anzahl von Neuinfektionen und -diagnosen, in den nächsten Jahren eine steigende Anzahl von antiretroviral therapierten HIV/Aids-Patienten zu erwarten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	10.726

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Wie oben beschrieben, geht die Prognose für 2013 von etwa 13.800 antiretroviral behandelten HIV-Patienten aus, die die Therapie wechseln.

Eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF sollte nur bei Erwachsenen begonnen werden, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild[®] assoziiert sind. Des Weiteren soll die Therapie bei Patienten mit einer berechneten Kreatinin-Clearance – im Folgenden bezeichnet als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) – unterhalb von 70 mL/min nicht eingeleitet werden.

Diese Zulassung schließt Patienten von einer Behandlung aus, die Resistenzen gegen einen oder mehrere Bestandteile von EVG/COBI/FTC/TDF aufweisen. Auf Basis der funktionellen Gleichstellung von nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten ohne Resistenz-assoziierte Mutationen werden für die Mutationen in der Reversen Transkriptase hier ebenfalls die Primärresistenzen berücksichtigt. Dies ist ebenfalls valide vor dem Hintergrund,

dass einmal bestehende Resistenzen nicht „verloren“ gehen, sondern archiviert werden. Die RESINA-Studie zeigte Resistenzen gegen NRTI bei 5,8% der untersuchten Patienten [100] - bezogen auf die 13.800 Patienten in der Zielpopulation sollten somit aufgrund von Resistenzen 800 Patienten nicht mit EVG/COBI/FTC/TDF behandelt werden. Integrase-assoziierte Primärresistenzen sind sehr selten und entsprechend nicht quantitativ beschrieben, daher erfolgt die Annahme der Integrase-assoziierten Mutationen auf Basis von Raltegravir (Elvitegravir und Raltegravir weisen eine breite Kreuzresistenz auf): Derzeit werden ca. 8.000 Patienten mit Raltegravir behandelt – das entspricht einem Anteil von 13% bezogen auf alle antiretroviral behandelten Patienten (n=60.000; Tabelle 3-15). Geht man in Ermangelung konkreter Daten von der gleichen Umstellungsrate für Raltegravir aus wie für alle behandelten Patienten (23%), ergeben sich jährlich 1.840 Patienten unter Raltegravir, die ihre Therapie wechseln. Es wird davon ausgegangen, dass ca. 3% dieser Patienten (n=55) mit einem HI-Virus infiziert sind, das Resistenz-assoziierte Mutationen gegen Raltegravir aufweist und die insofern aufgrund der breiten Kreuzresistenz zwischen Raltegravir und Elvitegravir nicht auf Elvitegravir umgestellt werden können: Diese Zahl basiert auf der Rate an Resistenzmutationen gegenüber Raltegravir in der STARTMRK-Studie [101] (ca. 1,4%). Da es möglicherweise Unterschiede hinsichtlich Therapieadhärenz zwischen Studien- und Real-Life-Setting mit tendenziell niedrigeren Adhärenzraten im Real-Life-Setting gibt, wurde die Rate mit 3% etwas höher angesetzt.

Somit ergibt sich eine Anzahl von ca. 12.945 Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind.

Eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TDF sollte bei Patienten mit einer berechneten Kreatinin-Clearance (eGFR) unterhalb von 70 mL/min nicht eingeleitet werden. Zur Abschätzung der Patientenzahl mit einem eGFR-Wert unter 70 mL/min 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 bei 35.192 analysierten HIV-positiven Personen liegt der Baseline eGFR-Wert 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 [102]. Eingeschlossen wurden sowohl nicht-vorbehandelte als auch antiretroviral vorbehandelte HIV-Infizierte; es wird davon ausgegangen, dass die Verteilung der Baseline eGFR-Wert 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 ≈ 1.340 Patienten zwischen 60 - 70 mL/min, eine Patientenzahl von ≈ 2.680 mit einer Baseline-eGFR zwischen 70 - 80 mL/min und ≈ 4.020 Patienten zwischen 80 - 90 mL/min. Demzufolge ist davon auszugehen, dass von den 35.192 analysierten HIV-Patienten in dieser Studie 32.757 (93,1%) eine Kreatinin-Clearance von >70 mL/min aufweisen.

Übertragen auf die 12.945 antiretroviral behandelten HIV/Aids-Patienten, die die Therapie wechseln und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit

Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild oder Raltegravir assoziiert sind, verbleiben etwa 12.052 Patienten in der Zielpopulation.

Legt man 69.695.309 Bürger in Deutschland, die im Mai 2012 gesetzlich krankenversichert waren [103], und 8.949.500 Bürger in Deutschland, die im Juni 2011 privat krankenversichert waren [104], zugrunde, ergibt sich ein Anteil von **89%** an Bürgern, der gesetzlich krankenversichert war.

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

Mit antiretroviraler Therapie behandelte HIV-Patienten, die die Therapie wechseln und keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Bestandteile von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind	~12.945
Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln, keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Bestandteile von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind und eine Kreatinin-Clearance >70 mL/min haben	~12.052
Anzahl der GKV-Patienten (89%), die die Therapie wechseln, keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Bestandteile von EVG/COBI/FTC/TDF assoziiert sind und eine Kreatinin-Clearance >70 mL/min haben	~10.726

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	antiretroviral vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1-Infektion	gering	10.726

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 antiretroviral therapierten HIV-Patienten, die die Therapie wechseln, wurde, wie oben beschrieben, eine Zahl von ca. 10.726 antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten (Zielpopulation) ermittelt, die keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind, gesetzlich versichert sind und eine berechnete Kreatinin-Clearance >70 mL/min haben.

Bei einer grundsätzlichen Übertragbarkeit der klinischen Daten der nicht-vorbehandelten Patienten auf die im vorliegenden Modul beschriebene vorbehandelte Patientenpopulationen kann der beanspruchte geringe Zusatznutzen der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten auf die vorbehandelten Patienten ohne Resistenz-assoziierte Mutationen 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, 41-47] und ausgewählter Sekundärliteratur [1, 105, 106] 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 einem Poster 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 (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [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: Medizin Fokus Verlag; 2012.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS Patient Care STDS*. 2003 Apr;17(4):169-77.
- [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-naïve 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] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2004.
- [41] 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.
- [42] 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 (aufgerufen am: 26.03.2013).
- [43] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB). Richtlijn HIV. 2.2. Keuze van antiretrovirale therapie bij naïeve volwassen patiënten. 2013 [07.05.2013]; Verfügbar unter: http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/2.2.Keuze_van_antiretrovirale_therapie_bij_na%C3%AFeve_volwassen_pati%C3%ABnten.
- [44] 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).
- [45] 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 (aufgerufen am: 16.10.2012).
- [46] 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.

- [47] 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 (aufgerufen am: 16.10.2012).
- [48] 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
- [49] Boyle A, Sonecha S, Mandalia S, Nelson M. An investigation into frequency and reasons why patients switch antiretroviral therapy and which antiretrovirals are commonly implicated in toxicity. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Oral #0312: Journal of the International AIDS Society; 2012.
- [50] Tacias M, Viciano P, Deig E, Arranz J, Pasquau J, Vera F, et al. Reasons for antiretroviral treatment changes in Spanish HIV 1 patients in 2011: SWITCH AUDIT study Poster P292. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection: Journal of the International AIDS Society; 2012.
- [51] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tiplranavir). Stand der Information: Dezember 2011. 2011.
- [52] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Crixivan 200 mg/400 mg Hartkapseln (Indinavir). Stand der Information: Februar 2012. 2012.
- [53] Roche Pharma AG. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [54] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [55] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: September 2012. 2012.
- [56] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [57] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: August 2012. 2012.
- [58] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [59] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: März 2012. 2012.
- [60] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Juni 2012. 2012.
- [61] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [62] Gilead Sciences GmbH. Übersicht über die zugelassenen Arzneimittel für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten - aktuelle Verordnungspraxis. 2013.
- [63] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. Aids. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [64] Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trescarichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of

- highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients. *HIV Med.* 2010 Feb;11(2):104-13.
- [65] Hart E, Curtis H, Wilkins E, Johnson M. National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naive patients. *HIV Med.* 2007 Apr;8(3):186-91.
- [66] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Oktober 2011. 2011.
- [67] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [68] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [69] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Oktober 2011. 2011.
- [70] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [71] Roche Pharma AG. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: April 2010. 2010.
- [72] 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.
- [73] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Juli 2011. 2011.
- [74] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [75] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: Oktober 2010. 2010.
- [76] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Zerit 20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln (Stavudin). Stand der Information: April 2011. 2011.
- [77] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [78] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Juli 2011. 2011.
- [79] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: September 2012. 2012.
- [80] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Mai 2011. 2011.
- [81] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Mai 2012. 2012.
- [82] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [83] 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.

- [84] 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.
- [85] 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.
- [86] 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.
- [87] 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.
- [88] 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.
- [89] European Medicines Agency. Concept paper on extrapolation of efficacy and safety in medicine development. EMA/129698/2012. 2013.
- [90] 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-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Sep 5;374(9692):796-806.
- [91] 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.
- [92] 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.
- [93] Robert Koch-Institut. Zum Welt-AIDS-Tag. 26. November 2012. *Epidemiologisches Bulletin*. 2012;Nr. 47.
- [94] Robert Koch-Institut. Zum Welt-AIDS-Tag. 30. November 2009. *Epidemiologisches Bulletin*. 2009;Nr. 48.
- [95] Robert Koch-Institut. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts. Stand: Ende 2010. HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten. 2010.
- [96] Robert Koch-Institut. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts. Stand: Ende 2011. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. 2011.
- [97] Robert Koch-Institut. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts. Stand: Ende 2012. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. 2012.
- [98] 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.
- [99] 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.
- [100] 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.
- [101] Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients: Final 5-Year Results From STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 May 1;63(1):77-85.
- [102] 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.
- [103] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Mai 2012 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 4. Juni 2012. 2012.
- [104] Verband der privaten Krankenversicherung e.V. Zahlenbericht der privaten Krankenversicherung 2010/2011. 2012.
- [105] Hoffmann C. 6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2012: Medizin Fokus Verlag; 2012. S. 64-110.
- [106] 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 3-19 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 3-19: 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	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir-disoproxil (zu bewertendes Arzneimittel)	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 (vorbehandelte Patienten)	einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	patienten-individuell unterschiedlich	kontinuierlich	365

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

Für EVG/COBI/FTC/TDF ist die Zielpopulation mit der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch. Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der Fachinformation entnommen [1].

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie für EVG/COBI/FTC/TDF bei vorbehandelten Patienten aus einer individuellen antiretroviralen Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel besteht, kann keine einzelne Therapie beschrieben werden.

In Tabelle 3-20 wurden insgesamt 10 für die individualisierte Therapie repräsentative Regime zusammengestellt, um Anhaltspunkte für einen Vergleich zu generieren – dies unter der Maßgabe der Abdeckung eines möglichst breiten Spektrums individualisierter Therapien und basierend auf folgenden Annahmen:

- Tabelle 3-5 zeigt die prozentuale Verteilung der Substanzklassen-Kombinationen, die bei der Umstellung eingesetzt werden (unabhängig von der Anzahl der Vorbehandlungen) – dies sind in etwa 2/3 der Fälle Dreifachtherapien. Aktuelle Kohorten-Daten zur Umstellung von Patienten in der Initialtherapie zeigen, dass nahezu 90% der Patienten auf einer Dreifachtherapie verbleiben. Hinsichtlich des 3. Partners werden insgesamt und insbesondere bei der frühen Umstellung primär Substanzen aus den Substanzklassen der PI, der NNRTI und der INI eingesetzt.
- In Tabelle 3-10 sind die für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten zugelassenen Arzneimittel aufgeführt, die in der klinischen Umstellungspraxis derzeit vorrangig verwendet werden.
- Da EVG/COBI/FTC/TDF eine Backbone-basierte antiretrovirale Therapie darstellt, wird dabei davon ausgegangen, dass die zweckmäßigen Vergleichstherapien ebenfalls Backbone-basiert sind – dies auch aufgrund der Tatsache, dass EVG/COBI/FTC/TDF nicht in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden sollte [1]. Aufgrund der Tatsache, dass FTC/TDF bei nahezu 75% aller Patienten bei der Umstellung Verwendung findet und damit klar den Therapiestandard darstellt, wird FTC/TDF als repräsentativ angesehen und somit auch als Backbone für die zweckmäßigen Vergleichstherapien angenommen.

Tabelle 3-20: Umstellung vorbehandelter Patienten: Repräsentative Regime

Repräsentative Regime	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Etravirin + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich drei Filmtabletten oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (7x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten)	kontinuierlich	365

Repräsentative Regime	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	einmal täglich eine Kapsel oral und einmal täglich je eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich zwei Filmtabletten oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Fosamprenavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich zwei Filmtabletten oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich zwei Filmtabletten oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Tipranavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich zwei Weichkapseln und zwei Filmtabletten oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (9x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich je eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)	kontinuierlich	365

Repräsentative Regime	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
	oder* zweimal täglich zwei Filmtabletten oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten)	kontinuierlich	365

*bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [2]

Die Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit einer antiretroviralen Therapie findet kontinuierlich und lebenslang statt [3].

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 3-19). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zu bewertendes Arzneimittel)	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 (vorbehandelte Patienten)	365
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	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 [repräsentative Regime])

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
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 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Repräsentative Regime	
Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Etravirin* + Darunavir + Ritonavir + Emticitabin/Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Etravirin: DDD 0,2 g x 2 x 365 Tage = 146 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	365 Tabletten/Jahr mit: Nevirapin: DDD 0,4 g x 365 Tage = 146 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
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
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Fosamprenavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Fosamprenavir: DDD 0,7 g x 2 x 365 Tage = 511 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1.460 Tabletten/Jahr mit: Lopinavir: DDD 0,2 g x 4 x 365 Tage = 292 g pro Jahr Ritonavir: DDD 0,05 g x 4 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Tipranavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1.460 Tabletten/Jahr mit Tipranavir: DDD 0,25 g x 4 x 365 Tage = 365 g pro Jahr 1.460 Tabletten/Jahr mit Ritonavir: DDD 0,1 g x 4 x 365 Tage = 146 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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
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
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Maraviroc: DDD 0,3 g x 2 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** 1.460 Tabletten/Jahr mit: Maraviroc: DDD 0,3 g x 4 x 365 Tage = 438 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

*Etravirin ist nur in Kombination mit geboosterten Protease-Inhibitoren zugelassen [4]

**Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [2]

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 [1].

Die Angaben zu den DDD von allen Substanzen wurden der amtlichen Auflistung der DDD des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) entnommen [5].

Die offiziellen DDD-Angaben zu allen Substanzen entsprechen der Dosierung der einzelnen Wirkstoffe, wie sie in der Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel angegeben sind [2, 4, 6-15].

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 (zweckmäßige Vergleichstherapie)	3-Monatspackung: Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (ATRIPLA 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.754,82 €	3.222,02 €

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*
Etravirin + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	1-Monatspackung: Etravirin (INTELENCE 200 mg Tabletten 60 Stück): 664,51 € 1-Monatspackung: Darunavir (PREZISTA 600 mg Filmtabletten 60 Stück): 975,75 € 3-Monatspackung bei einmal täglicher Gabe entspricht 1,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe: Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,75 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,66 €	559,74 € 821,93 € 147,88 € 2.092,09 €
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung: Nevirapin (Viramune 400 mg Retardtabletten 3x30 Stück): 1.307,18 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,66 €	1.237,07 € 2.092,09 €
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 €

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*
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	1-Monatspackung: Darunavir (PREZISTA 600 mg Filmtabletten 60 Stück): 975,75 € 3-Monatspackung bei einmal täglicher Gabe entspricht 1,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe: Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,75 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,66 €	821,93 € 147,88 € 2.092,09 €
Fosamprenavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	1-Monatspackung: Fosamprenavir (Telzir 700 mg Filmtabletten 60 Stück): 645,61 € 3-Monatspackung bei einmal täglicher Gabe entspricht 1,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe: Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,75 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,66 €	563,52 € 147,88 € 2.092,09 €
Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	3-Monatspackung: Lopinavir/Ritonavir (Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten 360 Stück): 2.530,45 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,66 €	2.142,21 € 2.092,09 €

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*
Tipranavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	1-Monatspackung: Tipranavir (APTIVUS 250 mg Weichkapseln 120 Stück): 945,74 € 3-Monatspackung bei einmal täglicher Gabe entspricht 0,75-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe von 2 Filmtabletten: Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,75 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,66 €	825,67 € 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 €
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	1-Monatspackung (bzw. 0,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe von 2 Filmtabletten**): Maraviroc (CESENTRI 300 mg Filmtabletten 60 Stück): 1.072,81 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,66 €	936,66 € 2.092,09 €

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

**Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [2]

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) [16-27].

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 [28] und 1,75 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [29] abgezogen¹.

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

¹ 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)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zu bewertendes Arzneimittel)	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Etravirin + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Fosamprenavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Tipranavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0

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.

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.

Maraviroc darf nur angewendet werden, wenn über eine ausreichend validierte und empfindliche Testmethode nachgewiesen wurde, dass ausschließlich CCR5-tropes HIV-1 vorliegt [2]. Darüberhinaus bestehen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine weiteren regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [1, 2, 4, 6-15]. Somit sind weitere 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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	260,00 €

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

Bei der Anwendung von Maraviroc ist vor Behandlungsbeginn eine genotypische Untersuchung des HI-Virus notwendig. Die Kosten der Untersuchung wurden dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen [30].

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 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (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)	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Etravirin + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Darunavir + Etravirin + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Fosamprenavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		

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
Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Tipranavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	keine		
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	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 (vorbehandelte Patienten)	Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	Erstes Jahr: 260,00 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 2.788.760,00 € Folgejahre: 0,00 €

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 3-16, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-18) 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)	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 (vorbehandelte Patienten)	18.457,81 €	197.978.470,06 €
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(en) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	Spanne: Erstes Jahr: 13.067,08 € - 31.536,65 € Folgejahre: 13.067,08 € - 31.276,65 €	Spanne: Erstes Jahr: 140.157.500,08 € - 338.262.107,90 € Folgejahre: 140.157.500,08 € - 335.473.347,90 €
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	<u>13.067,08 €</u>	<u>140.157.500,08 €</u>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro*	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro**
Etravirin + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	6.810,17 € 10.000,15 € + 1.199,47 € + 8.484,59 € <u>26.494,38 €</u>	73.045.883,42 € 107.261.608,90 € + 12.865.515,22 € + 91.005.712,34 € <u>284.178.719,88 €</u>
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	5.017,01 € + 8.484,59 € <u>13.501,60 €</u>	53.812.449,26 € + 91.005.712,34 € <u>144.818.161,60 €</u>
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	8.875,22 € + 599,74 € + 8.484,59 € <u>17.959,55 €</u>	95.195.609,72 € + 6.432.811,24 € + 91.005.712,34 € <u>192.634.133,30 €</u>
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	10.000,15 € + 1.199,47 € + 8.484,59 € <u>19.684,21 €</u>	107.261.608,90 € + 12.865.515,22 € + 91.005.712,34 € <u>211.132.836,46 €</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro*	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro**
Fosamprenavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	6.856,16 € + 1.199,47 € + 8.484,59 € <u>16.540,22 €</u>	73.539.172,16 € + 12.865.515,22 € + 91.005.712,34 € <u>177.410.399,72 €</u>
Lopinavir/Ritonavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	8.687,85 € + 8.484,59 € <u>17.172,44 €</u>	93.185.879,10 € + 91.005.712,34 € <u>184.191.591,44 €</u>
Tipranavir + Ritonavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	10.045,65 € + 2.398,94 € + 8.484,59 € <u>20.929,18 €</u>	107.749.641,90 € + 25.731.030,44 € + 91.005.712,34 € <u>224.486.384,68 €</u>
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	9.380,74 € + 8.484,59 € <u>17.865,33 €</u>	100.617.817,24 € + 91.005.712,34 € <u>191.623.529,58 €</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro*	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro**
Maraviroc + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	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 (vorbehandelte Patienten)	Erstes Jahr: 11.396,03 € + 8.484,59 € + 260,00 € <u>20.140,62 €</u> Folgejahre: 11.396,03 € + 8.484,59 € <u>19.880,62 €</u> oder** Erstes Jahr: 22.792,06 € + 8.484,59 € + 260,00 € <u>31.536,65 €</u> Folgejahre: 22.792,06 € + 8.484,59 € <u>31.276,65 €</u>	Erstes Jahr: 122.233.817,78 € + 91.005.712,34 € + 2.788.760,00 € <u>216.028.290,12 €</u> Folgejahre: 122.233.817,78 € + 91.005.712,34 € <u>213.239.530,12 €</u> oder** Erstes Jahr: 244.467.635,56 € + 91.005.712,34 € + 2.788.760,00 € <u>338.262.107,90 €</u> Folgejahre: 244.467.635,56 € + 91.005.712,34 € <u>335.473.347,90 €</u>
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-18 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>* Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.</p> <p>** Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [2]</p>			

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 [31]:

Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin (Urion® [32] 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 (Omic Ocas® [33] und andere) mit gleicher Indikationsstellung zur Verfügung.

Antiarrhythmika: Amiodaron (Cordarex® [34] und andere), Chinidin (Cordichin® [35])

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® [36] 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, paroxysmale 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® [37] und andere), Phenobarbital (Luminal® [38] und andere), Phenytoin (Phenhydan® [39] 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® [40] 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® [41] 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® [42] und andere) oder anästhesiologische 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® [42]) zur Verfügung. Die klinische Relevanz, bzw. Häufigkeit ist aber aufgrund der geringen Zahl neurochirurgischer Eingriffe gering.

Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin (Eremfat® [43] 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[®] [44]) 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[®] [45]), Dihydroergotamin (Dihydergot[®] [46] und andere)

Ergotaminpräparate werden heute aufgrund ihrer hohen Toxizität nur noch selten klinisch angewandt. Ergotamin (Ergo-Kranit[®] [45]) 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 (Dihydergot[®] [46] 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[®] [47, 48]) oder im klinischen Umfeld die Kombination aus Cafedrin und Theodrenalin (Akrinor[®] [49]) zur Verfügung.

Wirkstoffe zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität: Cisaprid (ehemals: Propulsin[®])
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[®] [50] 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[®] [51] 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[®] [52] und andere), Simvastatin (Zocor[®] [53] 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[®] protect [54] und andere) oder Fluvastatin (Locol[®] [55] und andere), mit geringerem Empfehlungsgrad auch Pitavastatin in der gleichen Indikation zur Verfügung.

Neuroleptika: Pimozid (Orap[®] [56])

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[®] [57])

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[®] [58])) für die orale Therapie oder auch andere Therapiestrategien, wie Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan (Tracleer[®] [59]), Ambrisentan (Letairis[®]): in Deutschland nicht verfügbar) oder auch intravenöse und inhalative Behandlungsformen (Epoprostenol) zur Verfügung.

Sedativa/Hypnotika: oral verabreichtes Midazolam (Dormicum® [60] 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.

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 – diese lassen sich auf die vorbehandelte Patientenpopulation übertragen. Im klinischen Versorgungsalltag sind bei beiden Patientenpopulationen (nicht-vorbehandelt und vorbehandelt) etwas niedrigere Abbruchraten von ca. 5% für EVG/COBI/FTC/TDF 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 kann 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 und Therapieabbrüche

Bezeichnung der Patientenpopulation	Patientenpopulation (Anzahl)
Zielpopulation	10.726
davon Patienten ohne Kontraindikation	10.726
davon Patienten, die die Behandlung nicht abbrechen (geschätzte Abbruchrate: 5%)	10.190

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. EVG/COBI/TDF/FTC wird ab dem 17.06.2013 kommerziell in Deutschland verfügbar sein. Aufgrund der breiten Einsatzmöglichkeit bei nicht-vorbehandelten Patienten wird ein rascher Einsatz in diesem Patientensegment erwartet. Im ersten Jahr (2013) wird damit gerechnet, dass 8% der nicht-vorbehandelten Patienten im Jahresmittel auf EVG/COBI/FTC/TDF eingestellt werden. In 2014 wird im gleichen Patientensegment ein Marktanteil von 21% (Jahresmittel 2014) und im Folgejahr von 20% (Jahresmittel 2015) erwartet.

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 Behandlungsabbrecher reduziert sich die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (siehe 3.2.4) auf 10.190 Patienten. Für die Kalkulation der erwarteten Jahrestherapiekosten für 2014 und 2015 wird für diese Berechnung von einer annähernd gleichen Anzahl antiretroviral behandelter HIV/Aids-Patienten ausgegangen, die in diesen Jahren die Therapie wechseln. Unter der Berücksichtigung der kumulativen Patientenzahlen und der erwarteten Versorgungsanteile von 8% für 2013 (815 Patienten aus dem Jahr 2013), 21% für 2014 (2.140 Patienten aus dem Jahr 2014 + 815 Patienten aus dem Jahr 2013) und 20% für 2015 (2.038 Patienten aus dem Jahr 2015 + 2.140 Patienten aus dem Jahr 2014 + 815 Patienten aus dem Jahr 2013) reduzieren sich die GKV-relevanten Kosten auf 15.043.115,15 € im Jahr 2013. Für die Jahre 2014 und 2015 würden GKV-relevante Kosten von 54.542.828,55 € bzw. 92.159.845,33 € 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 Lauer-Taxe (Stand 01.06.2013) 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] 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] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [3] 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).
- [4] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: März 2012. 2012.
- [5] 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.
- [6] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: Dezember 2011. 2011.
- [7] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [8] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [9] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [10] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: September 2012. 2012.
- [11] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [12] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: August 2012. 2012.
- [13] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [14] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juli 2011. 2011.
- [15] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [16] Lauer-Taxe online. Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [17] Lauer-Taxe online. Isentress 400 mg Filmtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [18] Lauer-Taxe online. Norvir 100 mg Filmtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [19] Lauer-Taxe online. Prezista 600 mg Filmtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [20] Lauer-Taxe online. Reyataz 300 mg Hartkapseln. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [21] Lauer-Taxe online. Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [22] Lauer-Taxe online. Aptivus 250 mg Weichkapseln. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.

- [23] Lauer-Taxe online. Celsentri 300 mg Filmtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [24] Lauer-Taxe online. Intelence 200 mg Tabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [25] Lauer-Taxe online. Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [26] Lauer-Taxe online. Telzir 700 mg Filmtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [27] Lauer-Taxe online. Viramune 400 mg Retardtabletten. 2013 [01.06.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [28] 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).
- [29] 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).
- [30] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 32821 Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten. 2013.
- [31] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M, Hrsg. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2008.
- [32] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Urion 2,5 mg Filmtabletten (Alfuzosinhydrochlorid). Stand der Information: Juni 2012. 2012.
- [33] Astellas Pharma GmbH. Fachinformation Omnic Ocas 0,4 mg Retardtabletten (Tamsulosinhydrochlorid). Stand der Information: Oktober 2006. 2006.
- [34] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Cordarex 200 mg Tabletten (Amiodaronhydrochlorid). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [35] Abbott GmbH & Co. KG. Fachinformation Cordichin Filmtabletten (160 mg Chinidin plus 80 mg Verapamilhydrochlorid). Stand der Information: August 2010. 2010.
- [36] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sotalex 160 mg Tabletten und Sotalex mite 80 mg Tabletten (Sotalolhydrochlorid). Stand der Information: November 2011. 2011.
- [37] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tegretal 200mg retard (Carbamazepin). Stand der Information: Februar 2013. 2013.
- [38] Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Luminal 100 mg/Tablette und Luminaletten 15 mg/Tablette (Phenobarbital). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [39] Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Phenhydan 100 mg Tabletten (Phenytoin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [40] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Trileptal 150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten (Oxcarbazepin). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [41] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Neurontin 600/800 mg Filmtabletten (Gabapentin). Stand der Information: Februar 2012. 2012.

- [42] 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.
- [43] RIEMSER Pharma GmbH. Fachinformation Eremfat 150 mg/300 mg/450 mg/600 mg Filmtabletten (Rifampicin). Stand der Information: Dezember 2012. 2012.
- [44] PHARMACIA GmbH. Fachinformation Mycobutin 150 mg Kapseln (Rifabutin). Stand der Information: Februar 2010. 2010.
- [45] Krewel Meuselbach GmbH. Fachinformation Ergo-Kranit Migräne 2 mg Tabletten (Ergotamintartrat). Stand der Information: April 2011. 2011.
- [46] Amdipharm Limited. Fachinformation Dihydergot plus Tropfen (2,0 mg Dihydroergotaminmesilat und 10,0 mg Etilefrinhydrochlorid). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [47] Takeda GmbH. Fachinformation Gutron Tabletten 2,5 mg (Midodrinhydrochlorid). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [48] Takeda GmbH. Fachinformation Gutron Tropfen 1% (Midodrinhydrochlorid.). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [49] AWD.pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Akrinor (200 mg Cafedrinhydrochlorid und 10 mgTheodrenalinhydrochlorid). Stand der Information: März 2011. 2011.
- [50] Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG. Fachinformation Neuroplant 600 mg Filmtablette (Johanniskraut-Trockenextrakt). Stand der Information: November 2010. 2010.
- [51] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Zoloft 50 mg/100 mg Filmtabletten (Sertralin). Stand der Information: Oktober 2012. 2012.
- [52] Ratiopharm GmbH. Fachinformation Lovastatin-ratiopharm 20 mg/40 mg Tabletten (Lovastatin). Stand der Information: Mai 2012. 2012.
- [53] 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.
- [54] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Pravasin protect 10/20/40 mg Tabletten (Pravastatin-Natrium). Stand der Information: November 2011. 2011.
- [55] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Local 20 mg/40 mgHartkapseln und 80 mg Retardtabletten (Fluvastatin). Stand der Information: Januar 2013. 2013.
- [56] Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Orap 1 mg Tabletten und Orap forte 4 mg Tabletten (Pimozid). Stand der Information: Dezember 2011. 2011.
- [57] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Revatio 20 mg Filmtabletten (Sildenafil). Stand der Information: Juni 2012. 2012.
- [58] GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Fachinformation Adcirca 20 mg Filmtabletten (Tadalafil). Stand der Information: März 2013. 2013.
- [59] Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH. Fachinformation Tracleer 32 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Bosentan). Stand der Information: November 2012. 2012.
- [60] 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 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 der Fachinformation). Patienten, bei denen ein gesicherter Anstieg des Serumkreatinins von mehr als 26,5 µmol/l (0,3 mg/dl) gegenüber dem Ausgangswert vorliegt, sollten hinsichtlich der renalen Sicherheit engmaschig überwacht werden.

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 Lipomatose 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 _{max} , C _{min} ¹	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich)/Elvitegravir (150 mg einmal täglich) ²	Elvitegravir: AUC: ↑ 48 % C _{min} : ↑ 67 % C _{max} : ↔ 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 ³ Voriconazol ³ Posaconazol ³ 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 _{max} , C _{min} ¹	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
Antimykobakterielle Wirkstoffe		
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_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>25-O-desacetyl-Rifabutin AUC: ↑ 525 % C_{min}: ↑ 394 % C_{max}: ↑ 384 %</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↓ 21 % C_{min}: ↓ 67 % C_{max}: ↔</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>
HCV-Proteaseinhibitoren		
Boceprevir Telaprevir	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung mit Stribild wird nicht empfohlen.
Makrolid-Antibiotika		
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 _{max} , C _{min} ¹	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
	Die Konzentrationen von Telithromycin und/oder Cobicistat können bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild verändert sein.	
GLUKOKORTIKOIDE		
Inhalativ/nasal applizierte Kortikosteroide		
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.
ANTAZIDA		
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 _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir (bei gleichzeitiger Anwendung): AUC: ↓ 45 % C _{min} : ↓ 41 % C _{max} : ↓ 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 Säure reduzierenden Wirkstoffen (z.B. H ₂ -Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer), siehe Abschnitt Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden.
NAHRUNGSERGÄNZUNGSMITTEL		
Multivitaminpräparate	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von 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 _{max} , C _{min} ¹	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
ORALE ANTIDIABETIKA		
Metformin	<p>Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.</p> <p>Cobicistat bewirkt eine reversible Hemmung von MATE1, und die Metformin-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild erhöht sein.</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Stribild werden die sorgfältige Überwachung des Patienten und die Anpassung der Dosierung von Metformin empfohlen.
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon/ Elvitegravir/ Cobicistat	<p>Methadon: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Cobicistat: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Elvitegravir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	Eine Anpassung der Dosierung von Methadon ist nicht erforderlich.
Methadon/ Tenofoviridisoproxilfumarat	<p>Methadon: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{min}: ↔ C_{max}: ↔</p>	
Buprenorphin/ Naloxon/ Elvitegravir/ Cobicistat	<p>Buprenorphin: AUC: ↑ 35 % C_{min}: ↑ 66 % C_{max}: ↑ 12 %</p> <p>Naloxon: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 28 %</p>	Eine Anpassung der Dosierung von Buprenorphin/Naloxon ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min} ¹	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
	Cobicistat: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Norgestimat (0,180/0,215 mg einmal täglich)/Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich)/ Elvitegravir (150 mg einmal täglich)/Cobicistat (150 mg einmal täglich) ⁴	Norgestimat: AUC: ↑ 126 % C _{min} : ↑ 167 % C _{max} : ↑ 108 % Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25 % C _{min} : ↓ 44 % C _{max} : ↔ Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	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.
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis)/Cobicistat (150 mg Mehrfachdosierung)	Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 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.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}¹	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
ANTIHYPERTENSIVA		
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.
ENDOTHELINREZEPTORANTAGONISTEN		
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.
ANTIKOAGULANZIEN		
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 _{max} , C _{min} ¹	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
INHALATIVE BETAAGONISTEN		
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.
HMG-COA-REDUKTASEHEMMER		
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/Elvitegravir (150 mg Einzeldosis)/Cobicistat (150 mg Einzeldosis)	Elvitegravir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38 % C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↑ 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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}¹	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
Simvastatin	untersucht.	Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
PHOSPHODIESTERASE-5- (PDE-5-)HEMMER		
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.
ANTIDEPRESSIVA		
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.
IMMUNSUPPRESSIVA		
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.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
Buspiron Clorazepat Diazepam	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Stribild untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Stribild und oral angewendetem Midazolam und Triazolam ist

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}¹	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Stribild
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.
ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT		
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.

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