

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cobicistat (Tybost®)

Gilead Sciences GmbH

Modul 3A

*Anwendung als pharmakokinetischer Verstärker
(Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder
Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer
antiretroviralen Kombinationstherapie bei mit dem
Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten
Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht
von ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg*

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

Stand: 01.04.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	89
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	90
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	91
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	92
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	92
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	93

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 96

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression	16
Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993.....	17
Tabelle 3-3: Klinische und Labor-Kategorisierung der CDC-Klassifikation	17
Tabelle 3-4: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion	20
Tabelle 3-5: Indikation zur antiretroviralen Therapie	22
Tabelle 3-6: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie bei Erwachsenen ^{2,3}	26
Tabelle 3-7: Prävalenz von HIV/AIDS in Deutschland	37
Tabelle 3-8: Inzidenz von HIV/AIDS in Deutschland	39
Tabelle 3-9: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten in Deutschland.....	40
Tabelle 3-10: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2014 bis 2024 ^a	42
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-12: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	44
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)....	58
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)	59
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)	60
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT.....	61
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zVT).....	62
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	63
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient)	64
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient).....	65
Tabelle 3-22: Dosierungsschema bei Erwachsenen	70
Tabelle 3-23: Dosierungsschema bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg.....	71
Tabelle 3-24: Wechselwirkungen zwischen COBI und anderen Arzneimitteln	78
Tabelle 3-25: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	91
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	91

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 93

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Der „natürliche“ Verlauf der HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie, Verlauf von CD4-Zellen und Viruslast	15
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/co	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
ART	Antiretrovirale Kombinationstherapie
ATV	Atazanavir
AUC	Area Under the Curve
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BID	Zweimal am Tag (Bis In Die)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
ClinSurv	Klinische Surveillance der HIV-Krankheit
CMV	Zytomegalie-Virus
COBI	Cobicistat
CrCl	Kreatinin-Clearance
CYP	Cytochrom P450
D:A:D	Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EPAR	European Public Assessment Report
ETV	Etravirin
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir

Abkürzung	Bedeutung
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gp	Glykoprotein
HBV	Hepatitis-B-Virus
HI-Virus/HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HPTN	HIV Prevention Trials Network
INI	Integrase-Inhibitor
INR	Internationale Normalisierte Ratio
KI	Konfidenzintervall
LAS	Lymphadenopathiesyndrom (Persistierende generalisierte Lymphadenopathie)
LPV	Lopinavir
MATE	Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (Multidrug And Toxin Extrusion Protein)
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
OAT(P)	Organischer Anionen-Transporter (Polypeptid)
OHL	Orale Haarleukoplakie
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
PDE	Phosphodiesterase
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Selective Serotonin-Reuptake-Inhibitor)
STR	Single-Tablet-Regime
T-20	Enfuvirtid
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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.

Cobicistat (COBI) wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir (ATV) 300 mg einmal täglich oder Darunavir (DRV) 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen

Immundefizienzvirus (HIV) 1 infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von

- mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit ATV oder
- mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit DRV.

Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2 der Fachinformation [1].

Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis zu den weiteren zu beachtenden Abschnitten 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2 der Fachinformation verzichtet.

Die Zulassung von COBI als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind, erfolgte am 19. September 2013. Mit der Zulassungserweiterung der Indikation enthält dieses Anwendungsgebiet nun auch die Teilpopulation der Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg, die in dem vorliegenden Dossier dargestellt wird.

Grundsätzlich unterscheidet man in der antiretroviralen Therapie zwei Patientenpopulationen:

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

Gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets gibt es für den Einsatz von COBI keine Beschränkung hinsichtlich des Behandlungsstatus, das heißt COBI ist sowohl für antiretroviral nicht-vorbehandelte als auch für antiretroviral vorbehandelte Patienten zugelassen. Entsprechend werden in dem vorliegenden Dossier keine getrennten Patientenpopulationen betrachtet.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die pharmakokinetische Verstärkung (Booster) für ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie für die antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Jugendlichen (12 bis <18 Jahre und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) wird folgender Wirkstoff herangezogen:

- Ritonavir (RTV)

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nicht zutreffend.

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Rahmen der Erstzulassung von COBI am 19. September 2013 als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind, fand am 28. August 2013 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zVT statt. In diesem Beratungsgespräch hat der G-BA RTV als zVT für COBI festgelegt [2].

Seit diesem Beratungsgespräch wurde kein neuer pharmakokinetischer Verstärker (Booster) für die antiretrovirale Therapie zugelassen und entsprechend der Kriterien in der Verfahrensordnung (VerfO) ist nicht davon auszugehen, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis seit dieser Festlegung der zVT verändert hat. RTV ist zugelassen für Erwachsene, Jugendliche und Kinder ≥ 2 Jahren und umfasst damit also auch das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht [3, 4]. Da zudem die zVT aufgrund der zur Verfügung stehenden Datenlage im vorliegenden Verfahren keinen Einfluss auf das Ergebnis der Nutzenbewertung hat, wurde auf ein erneutes Beratungsgespräch verzichtet.

In Anlehnung an das stattgefundene Beratungsgespräch zu COBI als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind, und die zVT-Vergabe des G-BA, die entsprechend der oben genannten Kriterien 1 bis 4 hergeleitet wurde, wird im vorliegenden Anwendungsgebiet von folgender zVT ausgegangen:

- RTV

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf den jeweiligen Fachinformationen und der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs zur Erstzulassung von COBI. Die Überprüfung, welche der Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung für die Indikation zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) haben, erfolgte anhand der jeweiligen Fachinformationen auf der Internetseite der Roten Liste (www.rote-liste.de).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Tybost[®] 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Februar 2020.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-062. Cobicistat als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) für ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen. 28. August 2013.
- [3] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir[®] 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: September 2019.
- [4] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir[®] 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: September 2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Kurzer Überblick über die Erkrankung

Das HI-Virus

HIV-1 ist ein Retrovirus und gehört zur Familie der Lentiviren. Es befällt primär Zellen des Immunsystems (unter anderem Cluster of Differentiation 4 [CD4]-exprimierende Lymphozyten und T-Helferzellen, im Folgenden unter dem Begriff „CD4-Zellen“ zusammengefasst) und nutzt sie zu seiner Vermehrung: Nach dem Umschreiben der viralen Ribonukleinsäure (RNA) in provirale Desoxyribonukleinsäure (DNA) wird diese in das Wirtsgenom integriert und damit die persistierende Infektion implementiert. Zahl und Funktionsfähigkeit der CD4-Zellen nehmen entsprechend im Verlauf der HIV-Infektion ab, was zu einer zunehmenden Schwächung des Immunsystems führt. Die Replikationsrate von HIV-1 ist extrem hoch (bis zu 10^{10} Viren/Tag) und darüber hinaus ausgesprochen fehlerträchtig. Die Folge ist eine ebenfalls hohe Mutationsrate, wodurch – neben replikationsinkompetenten Viren – eine Vielzahl von nah verwandten, aber doch genetisch unterschiedlichen Varianten respektive „Quasispezies“ entsteht. Vor allem Medikamente üben einen Selektionsdruck auf bestimmte, in der Regel vorbestehende Virusmutanten aus, was zur Selektion und Replikation resistenter Mutanten führt [1, 2].

Eine Übertragung und damit eine Infektion mit dem HI-Virus findet im Wesentlichen durch ungeschützten sexuellen Kontakt mit einem infizierten Partner (nur 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 [3]. Entsprechend erfolgt die Übertragung der HIV-Infektion in der pädiatrischen Population bei über 95% der Kinder vertikal durch die Mutter; hiervon werden etwa 35-45% peri- oder intrapartal und 10-25% in utero mit HIV infiziert. Zur Übertragung kommt es in der Regel nur bei Müttern mit unbekanntem HIV-Status, die entsprechend unbehandelt sind und eine messbare Viruslast aufweisen, oder bei unzureichender Transmissionsprophylaxe. Da auch eine Übertragung durch Stillen möglich ist (je nach Dauer bei 35-40% der Kinder), wird HIV-infizierten Müttern in den entwickelten Ländern vom Stillen abgeraten. Horizontale Übertragungswege (Transfusionen, Geschlechtsverkehr, sexueller Missbrauch, Drogengebrauch) stellen bei Kindern die Ausnahme dar [4]. HIV-infizierte Jugendliche kann man entsprechend des Transmissionswegs grob in

zwei Gruppen einteilen: Vertikal infiziert und damit bereits antiretroviral vorbehandelt oder horizontal infiziert und damit zumeist nicht antiretroviral vorbehandelt [5].

Verlauf der HIV-Infektion

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

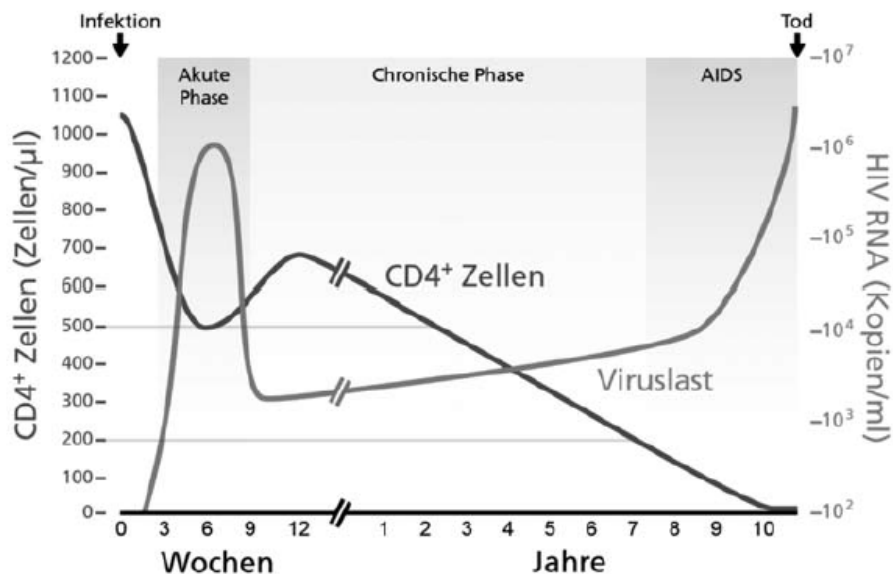


Abbildung 1: Der „natürliche“ Verlauf der HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie, Verlauf von CD4-Zellen und Viruslast

Quelle: [3]

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

Akute Phase

In den meisten Fällen führt die **akute Infektion** mit HIV einige Tagen bis Wochen nach Ansteckung zu allgemeinen Infektionszeichen wie Fieber, Lymphknotenschwellung, allgemeinem Krankheitsgefühl oder flüchtigen Hautausschlägen. Parallel zum Abfall der CD4-Zellzahl ist in der Regel eine sehr hohe Viruslast messbar. Nach etwa einem Monat gehen die klinischen Symptome zurück und die Viruslast vermindert sich entsprechend und erreicht ein stabiles Niveau bei etwa 1% des Ausgangswerts (viraler Setpoint) [3]. Die Höhe des viralen Setpoint bestimmt dabei entscheidend die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression [6].

Tabelle 3-1: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression

Viraler Setpoint (Viruslast, gemessen 12-36 Monate nach Serokonversion)	Prozentsatz der Personen, bei denen 10 Jahre nach Serokonversion AIDS auftrat
≥100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	72%
10.000-99.999 HIV-1-RNA-Kopien/mL	52%
1.000-9.999 HIV-1-RNA-Kopien/mL	22%
<1.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL	0%
Quelle: [6] AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RNA=Ribonukleinsäure	

Parallel dazu steigt die Zahl der CD4-Zellen nach anfänglichem Abfall wieder an, wenn auch nicht auf das ursprüngliche Niveau [3].

Chronische Phase

- Asymptomatische Phase (Latenzphase) (Stadium A; Tabelle 3-2): Auf die akute Phase folgt eine Periode von durchschnittlich acht bis zehn Jahren, in der die meisten Patienten klinisch asymptomatisch sind [7, 8]. Während dieser Zeit repliziert das Virus fortlaufend, insbesondere in den lymphatischen Organen, wobei es zu einem kontinuierlichen und progredienten Abfall der CD4-Zellen im Blut kommt [9-11]. Die damit einhergehende permanente Hyperaktivierung des Immunsystems und die fortschreitende Verminderung der CD4-Zellen resultieren letztendlich in ersten klinischen Symptomen (siehe „Symptomatische Phase“) [8, 12, 13], aber auch unspezifischen Erscheinungen wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Diarrhoe oder Fieber.
- Symptomatische Phase (Stadium B; Tabelle 3-2): In der symptomatischen Phase steigt die Viruslast im Plasma exponentiell an, während die CD4-Zellzahlen drastisch zurückgehen. Als Folge treten unterschiedliche Erkrankungen und Beschwerden auf, beispielsweise Infektionen durch Bakterien (Listeriose), Viren (Herpes Zoster, orale Leukoplakie), Pilze (Candidosen) oder Parasiten (bazilliäre Angiomatose). Des Weiteren entwickeln die Patienten mitunter subfebrile Temperaturen, eine chronische Diarrhoe oder periphere Neuropathien. Bei Frauen werden zudem Entzündungen des kleinen Beckens mit Tuben- oder Ovarialabszessen sowie zervikale Dysplasien beobachtet (Tabelle 3-3).

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

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

Tod. Dabei ist grundsätzlich zu unterscheiden zwischen AIDS-definierenden Ereignissen infolge des Immundefekts und unter Therapie auftretenden AIDS-definierenden Ereignissen, die potentiell auch die Folge eines Immunrekonstitutionssyndroms oder einer zum Zeitpunkt des Auftretens noch unzureichenden virologischen Suppression sein können.

Die HIV-Infektion bei Kindern unterscheidet sich sowohl hinsichtlich der Virusdynamik als auch der Symptomatik wesentlich von der HIV-Infektion bei Erwachsenen, insbesondere der klinische Verlauf der Erkrankung stellt sich bei Säuglingen und Kleinkindern aggressiver dar [4, 16]. Eine unbehandelte HIV-Infektion verläuft hier in zwei Phasen: Nach der Infektion steigt die Viruslast meist auf über 1.000.000 Kopien/mL an und nimmt danach über vier bis fünf Jahre nur langsam ab. Die Entstehung dieser höheren Viruslast wird durch das sich entwickelnde lymphatische System und das noch unreife Immunsystem, das noch keine adäquate HIV-spezifische Immunantwort entwickeln kann, begünstigt. Ohne entsprechende antiretrovirale Therapie kommt es bei etwa 10-25% der Säuglinge rasch zu einer Progression mit AIDS-definierenden Erkrankungen und teils tödlichem Verlauf [4].

Stadieneinteilung und klinische Kategorisierung der HIV-Infektion

Die CD4-Zellzahl und die klinische Präsentation des Patienten werden zur Einteilung in Krankheitsstadien gemäß Centers for Disease Control and Prevention (CDC-)Klassifikation herangezogen (Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Die Falldefinitionen für die Surveillance der HIV-Infektion wurden vom CDC in eine Einzelfalldefinition für Personen aller Altersstufen überarbeitet und kombiniert [17].

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

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

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

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

Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation		
A	B	C
Asymptomatische HIV-Infektion <ul style="list-style-type: none"> • Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion • Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS) 	Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:	AIDS-definierende Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Infektionen, mehrfach oder rezidivierend^a • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal

Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation		
A	B	C
	<ul style="list-style-type: none"> • Bazilläre Angiomatose • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses • Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome • Idiopathische thrombozytopenie Purpura • Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5°C oder eine >1 Monat bestehende Diarrhoe • Listeriose • Orale Haarleukoplakie (OHL) • Oropharyngeale Candidose • Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (>1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Periphere Neuropathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Zytomegalie-Virus (CMV)-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Visusverlust) • Enzephalopathie, HIV-bedingt • Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (>1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis) • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Isosporiasis, chronisch, intestinal, >1 Monat bestehend • Kaposi-Sarkom • Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, >1 Monat bestehend • Lymphom, Burkitt • Lymphom, immunoblastisches • Lymphom, primär zerebral • Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht-identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium tuberculosis unabhängig von der Lokalisation, pulmonal^b, disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis jirovecii-Pneumonie • Pneumonien, rezidivierend • Progressive multifokale Leukenzephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Toxoplasmose, zerebral, >1 Monat bestehend • Wasting-Syndrom aufgrund der HIV-Infektion

Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation		
A	B	C
		• Zervixkarzinom, invasiv ^b
Laborkategorien der CDC-Klassifikation^b		
I	II	III
Anzahl der Helferzellen/ μ L	Anzahl der Helferzellen/ μ L	Anzahl der Helferzellen/ μ L
≥ 500	200–499	< 200
Quelle: [3, 17] a: Bei Kindern < 6 Jahren b: Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter ≥ 6 Jahren AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CDC=Centers for Disease Control and Prevention, CMV=Zytomegalie-Virus, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, LAS=Lymphadenopathiesyndrom, OHL=Orale Haarleukoplakie		

In der CDC-Klassifikation werden die Stadien der HIV-Infektion anhand der CD4-Zellzahlen für drei Altersgruppen getrennt betrachtet: Kinder < 1 Jahr, Kinder im Alter von 1-5 Jahren und alle HIV-Infizierten ≥ 6 Jahren [17].

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Epidemiologie

HIV-Infektionen traten in Deutschland in den letzten Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auf [18]. Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (77,8%) deutlich häufiger als bei Frauen (21,9%; keine Angaben: 0,3%; Stand: 1. März 2019). Die geschätzte Zahl der HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt (klinisches AIDS oder CD4-Zellzahl < 200 Zellen/ μ L) im Jahr 2018 liegt zwischen 950 und 1.100 Patienten [19].

Alter

Mit dem Alter sinkt die Fähigkeit des Immunsystems zur Regeneration, sodass das Risiko für rasche CD4-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation steigt. Ein höheres Lebensalter ist mit einer höheren Progressionsrate assoziiert [20]. Dies zeigt sich bei einer unbehandelten HIV-Infektion beispielsweise anhand der Abhängigkeit des medianen Überlebens und der medianen Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion [21]:

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

Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion	Medianes Überleben (Jahre) [95%-KI]	Mediane Zeit bis zur Entwicklung von AIDS (Jahre) [95%-KI]
15 bis 24 Jahre	12,5 Jahre [12,1; 12,9]	11,0 Jahre [10,7; 11,7]
45 bis 54 Jahre	7,9 Jahre [7,4; 8,5]	7,7 Jahre [7,1; 8,6]
Quelle: [21] AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, KI=Konfidenzintervall		

Geschlecht

Geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen vor allem bezüglich der Viruslast und der Immunantwort, nicht jedoch hinsichtlich der Krankheitsprogression. Im Allgemeinen ist die Viruslast bei Frauen um bis zu 41% niedriger als bei Männern [22], dies allerdings nicht bei stark beeinträchtigtem Immunsystem: So ist die Viruslast bei Frauen mit ≤ 50 CD4-Zellen/mm³ höher und bei >350 CD4-Zellen/mm³ niedriger als bei Männern [23-25]. Als Ursachen werden hormonelle Unterschiede (Progesteron führt über die gesteigerte Interferon-alpha Freisetzung zu einer stärkeren Immunaktivierung, die die HIV-1-Virusreplikation unterdrückt) [26] und Faktoren, die den CD4-Zellumsatz beeinflussen [23, 24], diskutiert. Obwohl die Viruslast bei Frauen niedriger ist als bei Männern, sind die Progressionsraten zu AIDS vergleichbar [25] und es zeigen sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei dem virologischen Ansprechen auf eine antiretrovirale Therapie [5, 27], allerdings können solche Unterschiede im Hinblick auf die spezifischen Nebenwirkungen der Therapie bestehen [27]. In einer Analyse der Swiss HIV Cohort Study wurde auf Basis von 3.925 Patienten (1.984 Männer und 1.941 Frauen) bestätigt, dass das vermeintlich geringere initiale virologische Ansprechen bei Frauen primär auf die unterschiedliche Prävalenz von sozioökonomischen Charakteristika wie beispielsweise den Bildungsstand zwischen den Geschlechtern zurückzuführen ist [28].

Kinder und Jugendliche

Die Zahl an HIV-infizierten Kindern (gemäß Robert Koch-Institut [RKI] definiert als Personen unter 15 Jahren) lag in den letzten Jahren relativ konstant bei geschätzten 200 in Deutschland [29-33]; in den Epidemiologischen Bulletins des RKI wird die Größe der Population der Kinder seit 2014 nicht mehr separat berichtet. Dabei wurden über 95% der infizierten Kinder vertikal vor, während oder nach ihrer Geburt durch die Mutter infiziert – dies sind in Deutschland seit 2014 konstant weniger als 10 Kinder pro Jahr [34-37]. Wie beschrieben, unterscheidet sich eine HIV-Infektion im Kindesalter im Infektionsmodus, in der viralen Dynamik, im Hinblick auf die Reife des Immunsystems und im klinischen Verlauf maßgeblich von der Infektion bei Erwachsenen [4, 16].

Therapieziele und Zielpopulation

Das grundsätzliche Ziel der antiretroviralen Therapie ist, durch die Hemmung der HIV-Replikation und konsekutive dauerhafte Suppression der Viruslast infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Dadurch werden Morbidität, Mortalität und Infektiosität vermindert und die Überlebenszeit verlängert. Als Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen kommt noch eine möglichst normale körperliche und neurokognitive Entwicklung hinzu [16, 38].

Das virologische Ziel einer antiretroviralen Therapie ist damit die Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze und Verhinderung der Virusreplikation, da diese mit der Gefahr der Entwicklung Resistenz-assoziiierter Mutationen korreliert: Je geringer also die Virusreplikation, desto geringer die Gefahr für Resistenzentwicklung. Das Auftreten resistenter Virusvarianten ist auf die hohe Fehlerrate bei der Reversen Transkription (Umschreiben des Virusgenoms von RNA in DNA) zurückzuführen: So entstehen unter einer insuffizienten antiretroviralen Therapie ständig neue und teils resistenzrelevante Virusmutanten („Quasispezies“), die unter antiretroviraler Therapie selektiert werden und somit gegenüber dem Wildtyp-Virus einen Selektionsvorteil aufweisen. Resistente Virusmutanten sind eine wesentliche Ursache für das Auftreten eines virologischen Versagens [2]. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Tatsache, dass resistente Virusmutanten archiviert werden und somit zu einer irreversiblen und dauerhaften Resistenz gegen die entsprechende Substanz oder bei kreuzresistenten Viren gegen mehrere oder sogar alle Substanzen aus einer Substanzklasse führen können. Nur eine hohe virologische Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie und eine dauerhafte Suppression der Viruslast können Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern [38].

Hinsichtlich des Therapiebeginns wird in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien – so auch in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien – empfohlen, die antiretrovirale Therapie bei allen HIV-Infizierten unmittelbar zu beginnen [5, 38-44].

Neben der klinischen ist dabei eine weitere Rationale für den frühen Therapiebeginn der evidenzbasierte „Treatment as Prevention“-Ansatz: In der randomisierten Studie HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052 [45] wurde gezeigt, dass eine frühe Therapie das Transmissionsrisiko senkt und die Morbidität der behandelten HIV-Infizierten reduziert; das Transmissionsrisiko für den HIV-negativen Partner sank um 96%, wenn der HIV-positive Partner früh (CD4-Zellzahl 350-550 CD4-Zellen/mm³) versus spät (CD4-Zellzahl <200 CD4-Zellen/mm³) behandelt wurde.

Bei Kindern <1 Jahr, respektive Säuglingen, wird eine antiretrovirale Therapie unabhängig von Klinik, Viruslast und CD4-Zellzahl generell empfohlen, ebenso bei Kleinkindern im Alter von 13-36 Monaten. Für ältere asymptomatische Kinder >36 Monate bis Ende des 12. Lebensjahres gibt es keine generelle Therapieempfehlung, da in dem Alter von einer geringeren Krankheitsprogression auszugehen ist und gleichzeitig Bedenken hinsichtlich der Adhärenz

und der langfristigen Medikamenten-Toxizität bestehen. Da ein Nutzen der antiretroviralen Kombinationstherapie hinsichtlich neurokognitiver Leistungen und der Pubertätsentwicklung und auch ein positiver Einfluss auf das Wachstum möglich ist, wird in dieser Altersgruppe empfohlen, die Therapieindikation in Abhängigkeit von der Bereitschaft der Kinder zur Therapie und der zu erwartenden Adhärenz großzügig zu stellen. Bei klinisch und immunologisch stabilen Kindern ist eine abwartende Haltung zu vertreten. Wenn bei Kindern Symptome und/oder ein Immundefekt vorliegen, sollen sie unabhängig vom Alter behandelt werden. Alle Jugendlichen >12 Jahre sollen wie Erwachsene behandelt werden [16].

Tabelle 3-5: Indikation zur antiretroviralen Therapie

Alter	Kriterium	Empfehlung
Säuglinge	Unabhängig von Klinik und immunologischem Status	Sollen unverzüglich eine ART erhalten
>12 Monate-36 Monate	Unabhängig von Klinik und immunologischem Status	Sollen eine ART erhalten
37 Monate-12 Jahre	Asymptomatische Infektion ohne Immundefekt	Sollten eine ART erhalten
	Symptomatische Infektion und/oder bei Vorliegen eines Immundefekts	Sollen eine ART erhalten
Alle Jugendlichen >12 Jahre	Unabhängig von Klinik und immunologischem Status	Sollen wie Erwachsene therapiert werden ^a
Quelle: [16] a: [38] ART=Antiretrovirale Kombinationstherapie		

Ein anhaltender Therapieerfolg ist dabei nur mit einer hohen Adhärenz erreichbar und gerade dies stellt bei Adoleszenten weltweit eine besondere Herausforderung dar [5]: Jugendliche wiesen im Vergleich zu Erwachsenen bis anhin nicht nur eine deutlich schlechtere Adhärenz und entsprechend Virussuppression auf, sondern es kam bei ihnen auch häufiger zu einem Wiederanstieg der Viruslast nach initialer Suppression. Bei Jugendlichen, die sich nicht nur mit vielfältigen psychosozialen Problemen, sondern auch mit anderen Hindernissen wie beispielsweise Misstrauen gegenüber Ärzten und Medikamenten oder Fehlinformationen konfrontiert sehen, die die Adhärenz negativ beeinflussen, sollte entsprechend vor Beginn der Therapie die Bereitschaft und Fähigkeit zur Therapieadhärenz überprüft werden [5, 16]. Grundsätzlich ist es sinnvoll, einen individualisierten Plan zu entwickeln, der die jeweiligen Bedürfnisse und den Alltag des Patienten sowie das Umfeld berücksichtigt. Maßnahmen im Sinne einer Therapievereinfachung wie eine einmal tägliche Gabe, Reduktion von Tablettenzahl und -größe sowie möglichst lange Dosisintervalle bieten eine Chance, die Adhärenz zu verbessern. Auch der Einsatz von Fixkombinationen kann potentiell einen positiven Beitrag zur Adhärenzförderung leisten [16].

Insbesondere auch vor dem Hintergrund des frühen Therapiebeginns bei lebenslanger Therapiedauer sind heute nicht nur die virologische und immunologische Wirksamkeit, sondern

vor allem auch die Verträglichkeit, das Langzeitsicherheitsprofil und die Convenience der antiretroviralen Therapie besonders wichtig – dies sowohl bei der Initiierung einer antiretroviralen Therapie als auch bei der Umstellung.

Eine Umstellung kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzproblemen, Schwangerschaft, Begleittherapien, Patientenwunsch oder potentiellen Interaktionen notwendig werden [38], oder aber sinnvoll im Sinne einer Therapieoptimierung sein, so zum Beispiel zur Leitlinien-empfohlenen präventiven Vermeidung von Langzeittoxizitäten [39]. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime sind virologische Versagen mittlerweile selten, die Hauptindikationen, respektive Gründe für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen und Adhärenzprobleme [46-48]. Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich an der Indikation, respektive dem Grund für den Wechsel (Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Verbesserung und Sicherstellung der Adhärenz durch Therapievereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren. Bei Kindern kommt dem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufgrund der Dauer der lebenslangen Therapie bei im Vergleich zu den Erwachsenen gleichzeitig begrenzteren Optionen eine besondere Bedeutung zu [16].

COBI wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind. Mit der Zulassungserweiterung kann COBI nun auch als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg angewendet werden, die mit HIV-1 infiziert sind.

COBI weist selbst keine antiretrovirale Aktivität auf und wirkt rein als pharmakokinetischer Verstärker für den jeweiligen Protease-Inhibitor (PI) (ATV oder DRV). Entsprechend ist der Behandlungsstatus eines Patienten nicht entscheidend für die Wahl von COBI als Therapieoption und es kann zulassungsgemäß sowohl bei nicht-vorbehandelten als auch vorbehandelten Patienten zum Einsatz kommen.

Die Zielpopulation für COBI ist somit die Gesamtpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Jugendlichen von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg, die mit HIV-1 infiziert sind.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Vorhandene Behandlungsmöglichkeiten in der antiretroviralen Therapie

Durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (Kombination von drei Substanzen aus mindestens zwei Substanzklassen) im Jahr 1996 hat sich die HIV-Infektion von einer tödlichen in eine chronische, allerdings noch immer nicht heilbare Infektion gewandelt, die lebenslang behandelt werden muss [49]. Ohne Therapie versterben vermutlich mehr als 90% aller HIV-infizierten Patienten an AIDS. Zwischen erster AIDS-definierender Erkrankung (opportunistische Infektionen und bösartige Tumore) und Tod vergingen in der Regel zwischen zwei und vier Jahre, untherapiert verstarben die Patienten oft innerhalb nur eines Jahres [14, 15, 50]. Mit einer antiretroviralen Therapie und damit Suppression des Virus kann nicht nur die Krankheitsprogression bis hin zu AIDS oder Tod verhindert, sondern heute eine fast normale Lebenserwartung erreicht werden [3].

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

Derzeit stehen grundsätzlich folgende Substanzklassen für die antiretrovirale Therapie zur Verfügung [51]¹:

1. Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase, indem sie anstelle physiologischer Nukleoside in die neu gebildete DNA-Kette eingebaut werden und als falsche Substrate zum Strangabbruch führen.
2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase nicht-kompetitiv durch direkte Bindung an das Enzym. Durch die daraus resultierende Konformationsänderung wird die Funktionsfähigkeit der Reversen Transkriptase eingeschränkt.

¹ Die Zulassung für Fostemsavir, den ersten Vertreter der neuen Substanzklasse der Attachment-Inhibitoren wurde am 10. Januar 2020 bei der Europäischen Arzneimittelagentur eingereicht.

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

Entsprechend der Deutsch-Österreichischen und europäischen Leitlinien besteht eine Initialtherapie empfehlungsgemäß aus der Kombination von zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI (NRTI-Backbone) mit einer dritten Substanz entweder aus der Substanzklasse der NNRTI oder der PI geboostert mit RTV (/r) oder COBI (/co) oder der INI (Kombinations- oder dritter Partner) [16, 38, 39]. Gemäß aktueller Deutsch-Österreichischer Leitlinie kann alternativ auch die Kombination aus einem NRTI (Lamivudin [3TC]) und einem INI (Dolutegravir [DTG]) eingesetzt werden [38]. Klinisch deutlich bevorzugt eingesetzt werden in Deutschland dabei Substanzen aus der Klasse der INI. Die Wahl des Therapieregimes bei einer Umstellung ist hochindividualisiert und richtet sich empfehlungsgemäß nach Umstellungsindikation, respektive -grund und Vortherapie, allerdings wird eine Dreifach-Standardtherapie aus NRTI-Backbone und dritten Partner in der klinischen Praxis, sofern medizinisch möglich, in der Regel beibehalten. Auch bei Kindern und Jugendlichen stellt die Dreifach-Therapie die grundsätzliche Therapiestrategie dar und wird in den Leitlinien empfohlen [5, 16, 52].

Bei der Auswahl einer antiretroviralen Therapie muss grundsätzlich beachtet werden, dass sich die Substanzklassen erheblich voneinander unterscheiden:

1. Wirkmechanismus und Resistenzprofil: NRTI und NNRTI hemmen die virale Reverse Transkriptase, PI inhibieren die Protease und INI die Integrase; CCR5-Antagonisten blockieren den für den Virus-Eintritt in die CD4-Zelle notwendigen CCR5-Korezeptor. Aufgrund der Unterschiede in den viralen Zielenzymen ergeben sich vollständig unterschiedliche Resistenzprofile; es gibt keine Kreuzresistenzen zwischen den Klassen, sodass diese Substanzklassen im Rahmen einer Kombinationstherapie entsprechend sequentiell eingesetzt werden können. Für die Initialtherapie sind Resistenzen insofern relevant, als dass in Deutschland bei 10-12% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten sind [38, 53-55]. Daher sollte vor Therapiebeginn und bei virologischem Therapieversagen eine

genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte, respektive ein Tropismustest erfolgen [16, 38]. An deren Ergebnis muss sich die Substanz(klassen)auswahl orientieren.

2. **Nebenwirkungsprofil:** Auch die Nebenwirkungsprofile der verschiedenen Klassen und Substanzen unterscheiden sich – so sind beispielsweise gastrointestinale Nebenwirkungen unter geboosterten PI häufig [56-68], während es unter NNRTI primär zu Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen kommt [69-77]. In der Klasse der INI treten – je nach Substanz unterschiedlich stark ausgeprägt – psychiatrische Nebenwirkungen wie Schlafstörungen oder anormale Träume auf. Bei einer Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen sollte das neue Regime dahingehend zusammengestellt werden, diese Nebenwirkungen zu vermeiden oder wenigstens zu reduzieren.
3. **Metabolisierung:** Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung haben die Substanzklassen unterschiedliche Wechselwirkungsprofile – insbesondere bei komorbiden Patienten muss sich die Auswahl der Substanzklasse (und Substanz) auch an den potentiellen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten orientieren.

Zusammenfassend sind derzeit in Deutschland 40 Arzneimittel^{2,3} (Einzelsubstanzen, Fixkombinationen oder Single-Tablet-Regime [STR]) aus fünf verschiedenen Substanzklassen für die Behandlung HIV-1-infizierter Patienten zugelassen (Tabelle 3-6). Für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren reduziert sich die Anzahl der zugelassenen Arzneimittel auf 30.

Tabelle 3-6: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie bei Erwachsenen^{2,3}

Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Inhibitor (INI)	Entry-Inhibitoren^a
Abacavir (Ziagen [®]) [78, 79]	Doravirin (Pifeltro [®]) [80]	Atazanavir (Reyataz [®]) ^b [64]	Dolutegravir (Tivicay [®]) [81]	Enfuvirtid (Fuzeon [®]) ^a [82]
Abacavir/Lamivudin (Kivexa [®]) [83]	Efavirenz (Sustiva [®]) [73, 74]	Darunavir (Prezista [®]) ^b [56-58]	Raltegravir (Isentress [®]) [84-86]	Maraviroc (Celsentri [®]) ^a [87, 88]
Emtricitabin (Emtriva [®]) [89, 90]	Etravirin (Intelence [®]) ^a [75]	Fosamprenavir (Telzir [®]) ^b [67, 68]		Ibalizumab (Trogarzo [®]) ^{a,c} [91]

² Die NRTI Stavudin (Zerit[®]) und Didanosin (Videx[®]) wurden hier nicht mehr berücksichtigt, da sie zwar noch zugelassen und verfügbar, aber vollständig obsolet sind und de facto nicht mehr eingesetzt werden. Der PI Saquinavir (Invirase[®]) wird ebenfalls hier nicht mehr berücksichtigt: Er ist zwar theoretisch noch verfügbar, aber „Außer Vertrieb“ gemeldet.

³ Generika werden in der Zählung nicht berücksichtigt, da diese die tatsächlichen therapeutischen Optionen naturgemäß nicht erweitern. Ausnahme bildet das fixkombinierte Generikum 3TC/Tenofovirdisoproxil (TDF), für das kein Originalpräparat existiert.

Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Inhibitor (INI)	Entry-Inhibitoren^a
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid (Descovy [®]) [92]	Nevirapin (Viramune [®]) [69, 72]	Lopinavir/Ritonavir (Kaletra [®]) [59-61]		
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (Truvada [®]) [93]	Nevirapin (Viramune [®] Retard) [70, 71]	Ritonavir (Norvir [®]) ^d [94, 95]		
Lamivudin (Epivir [®]) [96, 97]	Rilpivirin (Edurant [®]) ^{e,f} [76]	Tipranavir (Aptivus [®]) ^{a,b} [62]		
Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil [98] ³				
Tenofovirdisoproxil (Viread [®]) [99, 100]				
Zidovudin (Retrovir [®]) [101- 104]				
Zidovudin/ Lamivudin (Combivir [®]) [105]				
Zidovudin/ Lamivudin/Abacavir (Trizivir [®]) [106]				
Pharmakokinetische Booster				
Cobicistat (Tybost [®]) ^g [107]				
STR: 2 NRTI + NNRTI				
Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (Delstrigo [®]) [108]				
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Atripla [®]) ^a [109]				
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirafenamid (Odefsey [®]) ^e [110]				
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (Eviplera [®]) ^e [77]				
STR: 2 NRTI + INI				
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Biktarvy [®]) [111]				
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq [®]) [112]				
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Genvoya [®]) [113]				

Nukleos(t)idische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-Inhibitoren (PI)	Integrase-Inhibitor (INI)	Entry-Inhibitoren ^a
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Stribild [®]) [114]				
STR: 1 NRTI + INI				
Dolutegravir/Lamivudin (Dovato [®]) [115]				
STR: 2 NRTI + PI/co				
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Symtuza [®]) [116]				
STR: 1 NNRTI + INI				
Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca [®]) ^h [117]				
<p>a: Zugelassen nur bei antiretroviral vorbehandelten Patienten</p> <p>b: Zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir[®]) [94, 95]; Atazanavir 300 mg und Darunavir 800 mg auch zugelassen in Kombination mit Cobicistat (Tybost[®]) [107]</p> <p>c: Noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.</p> <p>d: Einsatz ausschließlich als pharmakokinetischer Booster</p> <p>e: Zugelassen für Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL [76]</p> <p>f: Zugelassen nur bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten</p> <p>g: Keine antiretrovirale Eigenwirkung</p> <p>h: Zugelassen nur bei virologisch supprimierten Patienten (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL) ohne virologisches Versagen in der Vorgeschichte, die > 6 Monate mit einem stabilen antiretroviralen Regime vorbehandelt sind</p> <p>/co=Geboostert mit Cobicistat, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor, RNA=Ribonukleinsäure, STR=Single-Tablet-Regime</p>				

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

Die Auswahl einer patientenindividuell optimalen Therapie ist sowohl bei der Zusammenstellung der Initialtherapie als auch bei der Umstellung einer antiretroviralen Therapie von entscheidender Bedeutung. Bei der Wahl eines initialen Regimes sind grundsätzlich folgende Faktoren zu beachten [5, 38]:

- Substanzklasse & Profil der individuellen Substanz (Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil, Resistenzbarriere⁴, potentielle Wechselwirkungen, pharmakokinetisches Profil, potentielle additive Toxizität, Begletrisiken)

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

- Virus (virologischer und immunologischer Status, Resistenzen)
- Anamnese (Komorbiditäten, Koinfektionen, Humanes Leukozytenantigen [HLA]-B*5701-Typisierung, Schwangerschaft, Kinderwunsch)
- Patient (persönliche, berufliche und psychische Faktoren)

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

- Art der Vorbehandlung (Verträglichkeit, Resistenzen)
- Umstellungsindikation (virologisches Versagen, Korezeptor-Tropismus, Nebenwirkungen, potentielle Interaktionen, Komorbiditäten), respektive Umstellungsgrund (Schwangerschaft, Adhärenzprobleme, Therapievereinfachung)

Generell wird bei den Empfehlungen zur vorbehandelten Patientenpopulation je nach virologischem Status zwischen virologisch supprimierten Patienten und Patienten mit virologischem Versagen unterschieden. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime tritt virologisches Versagen mittlerweile selten auf [118, 119], die wesentlichen Indikationen für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen [46-48]. Ein Hauptgrund für eine Umstellung ist eine Therapieoptimierung im Sinne einer Therapievereinfachung oder zur präventiven Vermeidung von Langzeittoxizitäten. Aufgrund des hohen Individualisierungsgrades bei einer Umstellung enthalten evidenzbasierte Leitlinien keine substanzspezifischen, sondern vor allem generelle Umstellungshinweise, auf deren Basis das alternative Therapieregime individualisiert zusammengestellt werden sollte. In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien wird die Einhaltung folgender Prinzipien empfohlen [38]: Bei einer Umstellung der Therapie muss die Virussuppression aufrechterhalten und die Therapievorgeschichte⁵ des Patienten (virologisches Ansprechen, Resistenzen, Toxizitäten) berücksichtigt werden, ebenso Wechselwirkungen des neuen Regimes mit eventueller Begleitmedikation.

Zusätzlich kommt bei Patienten mit stabiler Virussuppression ohne Therapieversagen oder Resistenzen insbesondere bei Nukleosidanaloga-Toxizität eine Umstellung auf duale Regime in Frage. Für die dualen Kombinationen DRV/r+3TC, ATV/r+3TC, Lopinavir (LPV)/r+3TC, DTG+Rilpivirin (RPV) liegen positive Daten aus adäquat gepowerten Umstellungsstudien vor; für die Kombination DTG+3TC liegen bis anhin ausschließlich Daten aus Pilotstudien vor [38].

Neben der Wirksamkeit und (Langzeit-)Verträglichkeit der antiretroviralen Substanzen ist gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinien „[...] die zuverlässige Einnahme der Medikamente wesentlich für den Therapieerfolg [...]“ [38] und es „[...] hängt der anhaltende Therapieerfolg von einer möglichst hohen Adhärenz ab [...]“ [16]. Die Herausforderungen im

⁵ Bei Vorliegen einer Hepatitis B (HBV)-Koinfektion sollte bei Absetzen von TDF oder Tenofoviralfenamid (TAF) die Möglichkeit einer HBV-Reaktivierung berücksichtigt werden, ebenso der fehlende Schutz vor einer HBV-Infektion nach Absetzen von TDF (und in geringerem Ausmaß 3TC und Emtricitabin [FTC]) bei nichtimmunen Personen mit HBV-Infektionsrisiko.

Hinblick auf die Adhärenz in der antiretroviralen Therapie sind groß, denn der für eine dauerhafte virale Suppression notwendige Adhärenz-Grad ist besonders hoch. Bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz können, vor allem bei Kombinationen mit fragilem Resistenzprofil und/oder kurzer Halbwertszeit, zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischen Versagen [120-123], Resistenzen [124-126] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [127] führen. Resistente Viren schränken therapeutische Optionen ein und erhöhen zudem Komplexität und Kosten der nachfolgend eingesetzten Regime, was wiederum das Risiko der Nicht-Adhärenz steigert: Aufgrund der limitierten Optionen hat der Behandler nicht mehr die Möglichkeit, ein individuell optimales Regime zusammenzustellen und somit auch die Adhärenz bestmöglich zu unterstützen [128]. Zudem steigt mit ansteigender Viruslast auch das Transmissionsrisiko; hinzu kommt, dass eine antiretrovirale Therapie bei Vorliegen übertragener resistenter Viren von Anfang an komplizierter und im Zweifel auch teurer werden kann [5]. Mit verlängerter Lebenserwartung und damit auch verlängertem Therapiezeitraum nimmt sowohl die Bedeutung der dauerhaften Adhärenz als auch der Bedarf an verschiedenen antiretroviralen Substanzen und Substanzklassen deutlich zu [118, 129, 130].

Aus diesen Gründen stellt gemäß Leitlinien die Förderung der Adhärenz einen wichtigen Schwerpunkt in der Behandlung HIV-infizierter Patienten dar. Umfragen unter Patienten haben gezeigt, dass Nebenwirkungen und die Komplexität des Regimes den größten Einfluss auf die Adhärenz haben [131-137]. Nebenwirkungen gehören mit einem Anteil von 19-25% nach wie vor zu den häufigsten Gründen für Therapieumstellungen und -abbrüche, aber auch für Nicht-Adhärenz [138]. Wichtig ist dabei vor allem auch die Arzt-seitige Information, Aufklärung und Unterstützung und die intensive Betreuung und Zusammenarbeit mit dem Patienten [128] (siehe dazu auch [5, 16] und einen Bericht zur HIV-Resistenztestung des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ des G-BA [139]). Zu den in Leitlinien empfohlenen Strategien zur Adhärenzförderung gehören neben der Verbesserung der Verträglichkeit auch die Verringerung von Dosisfrequenz und Tablettenzahl. Letzteres dient neben der einfacheren Anwendung auch der Vermeidung der selektiven Nicht-Adhärenz, und zwar unabhängig davon, ob diese durch bewusste Nicht-Einnahme bestimmter Tabletten, durch simples Vergessen oder durch Unwissenheit um die Bedeutung der Adhärenz verursacht wird. Dem tragen ebenso die klinischen Leitlinien mit ihren Empfehlungen zu Therapievereinfachung – beispielsweise durch Einsatz von Fixkombinationen – Rechnung [5, 38, 39, 41, 42]. Darüber hinaus ist und bleibt die Individualisierung der Therapie, also ein möglichst auf die Lebensumstände des Patienten zugeschnittenes und mit ihm abgestimmtes Regime, besonders wichtig [5, 16, 140].

Naturgemäß spielt die Adhärenz bei Kindern und Jugendlichen eine besondere Rolle, denn diese wird bei Kindern je nach Alter nur zu 70% erreicht [4]. Eine besondere Herausforderung ist die Adhärenz von Adoleszenten und es zeigt sich in der für diese Altersgruppe besonderen Lebenssituation eine deutlich schlechtere Adhärenz mit einem hohen Risiko für ein Therapieversagen [16, 52]. Die Adhärenz bei Jugendlichen kann dabei durch verschiedene Faktoren wie Gruppentherapien oder den Einsatz von mobiler Kommunikation gesteigert werden [16]. Zu den Hauptgründen für eine unzureichende Adhärenz zählen hier simples Vergessen, aber auch die bewusste Entscheidung gegen die Einnahme der Medikation [141].

Non-Adhärenz ist in der pädiatrischen HIV-Therapie ein großes Problem, auch aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von einmal täglich einzunehmenden Regimen [52]. Als adhärenzfördernd gelten dabei nebenwirkungsarme und möglichst einfache, einmal tägliche Regime, wobei das Kind altersgemäß in die Therapieplanung miteinbezogen werden sollte. Ebenfalls von Vorteil ist, wenn Eltern und Kind das gleiche Regime einnehmen. Zur Kontrolle der Adhärenz sind regelmäßige Bestimmungen der Plasmaspiegel im Rahmen der Verlaufskontrollen sinnvoll [4, 5, 16].

Neben der Adhärenz spielt auch die Persistenz, das heißt die Zeitdauer, für die ein Patient auf einer verschriebenen Therapie bleibt, eine wichtige Rolle: Eine geringe Persistenz ist mit höheren Risiken hinsichtlich eines virologischen Rebounds mit möglicher Resistenzbildung und konsekutiv einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität verbunden [142, 143]. Wichtige Faktoren für eine gute Persistenz stellen vor allem das Nebenwirkungsprofil, hier insbesondere auch das Langzeitsicherheitsprofil, und eine dauerhaft hohe Wirksamkeit der Therapie dar; des Weiteren ist auch die Convenience hochrelevant. Hier zeigen sich teils deutliche Unterschiede zwischen unterschiedlichen Regimen; wesentliche Treiber für die Persistenz scheinen primär das Nebenwirkungsprofil und die Formulierung als STR [48].

Therapeutischer Bedarf

Derzeit sind in Deutschland 40 Arzneimittel aus fünf verschiedenen Substanzklassen zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen und verfügbar, davon 30 für Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren (Tabelle 3-6) – allerdings reduziert sich die vermeintliche Breite an verfügbaren Optionen in der klinischen Praxis deutlich. So werden eine ganze Reihe der grundsätzlich zugelassenen Substanzen heute aufgrund von unzureichender Wirksamkeit und/oder einem ungünstigen Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil nicht mehr oder nur in Einzelfällen eingesetzt und sind von daher als obsolet zu betrachten (Zidovudin, Fosamprenavir). Einige weitere entsprechen nicht mehr dem aktuell anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis (Efavirenz [EFV], LPV/r, Nevirapin [NVP]) oder sind per se nur eingeschränkt einsetzbar: Etravirin (ETV) und MVC sind nur für vorbehandelte Patienten zugelassen; ETV muss mit einem geboosterten PI und weiteren Substanzen kombiniert werden, während MVC nur bei Patienten mit CCR5-tropen Viren eingesetzt werden darf. Tipranavir ist nur bei mehrfach vorbehandelten Kindern und Jugendlichen mit Viren, die gegen mehrere PI resistent sind, und nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten zugelassen, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt. Enfuvirtid (T-20) ist ausschließlich durch subkutane Injektion anzuwenden und wird in der klinischen Praxis entsprechend nur bei Patienten eingesetzt, die keine anderen Optionen mehr haben; desgleichen der im September 2019 zugelassene, jedoch in Deutschland noch nicht verfügbare intravenös zu applizierende CD4-Zellrezeptorantagonist Ibalizumab, der ebenfalls nur für vorbehandelte Patienten zugelassen ist, deren Viren gegen andere HIV-Medikamente resistent sind. Speziell für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren, für die per se weniger Produkte zugelassen sind, bleiben im Hinblick auf die genannten Einschränkungen nur wenige Therapieregime übrig, allerdings wurde gerade in den letzten Jahren eine Reihe von modernen Substanzen oder Substanzkombinationen für Jugendliche und teilweise auch Kinder zugelassen.

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

Obwohl heute eine Reihe von hochwirksamen und sehr gut verträglichen antiretroviralen Optionen für die Initialtherapie zur Verfügung stehen, besteht ein großer therapeutischer Bedarf für weitere Verbesserungen, denn Umstellungen sind nach wie vor häufig notwendig – dies zeigt auch eine Analyse der deutschen PROPHET-Studie. Bereits im ersten Jahr erfolgte bei ca. einem Drittel der Patienten eine Modifikation der antiretroviralen Therapie und zumindest eine Komponente der Therapie wurde umgestellt, meist aus strategischen Gründen (Vereinfachung) [144, 145]. Nach zwei Jahren erfolgte eine Modifikation der antiretroviralen Therapie bei 51% der Patienten. Trotz einer hohen Rate von Late-Präsentern in dieser Kohortenstudie waren Umstellung, respektive Modifikationen aufgrund von virologischem Versagen selten (3%) [146]. Um eine lebenslange patientenindividuelle Therapie sicherzustellen, bedarf es daher kontinuierlich weiterer Verbesserungen, insbesondere auch für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren.

Alle heute in der klinischen Praxis eingesetzten PI sind nur in Kombination mit einem pharmakokinetischen Verstärker zugelassen; für Kinder und Jugendliche ist bislang hierfür nur der PI RTV verfügbar. RTV war dabei zunächst für den antiretroviral wirksamen Einsatz als PI in einer Dosierung von 600 mg BID entwickelt worden, der klinische Einsatz von RTV war allerdings durch das ungünstige Nebenwirkungsprofil schwierig, respektive eingeschränkt. Klinische Studien zeigten schließlich die Möglichkeiten des Einsatzes als Booster, wofür RTV fortan zweckentfremdet wurde [147, 148]. Vor diesem Hintergrund ist RTV zwar prinzipiell als PI in Kombination mit anderen antiretroviralen Substanzen zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen, jedoch wird der Einsatz als PI aufgrund der hohen Toxizität und Tablettenzahl in therapeutischen Dosierungen nicht empfohlen. Entsprechend findet RTV aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils ausschließlich in subtherapeutischen Dosierungen (100 oder 200 mg ein- oder zweimal täglich) als pharmakokinetischer Booster Anwendung. Die nicht antiretroviral wirksame Substanz COBI ist naturgemäß ebenfalls nur als Booster einsetzbar; die Zulassung der Einzelkombination ist beschränkt auf die Kombination mit DRV und ATV.

Wirksamkeit & Resistenzen

Wie bereits beschrieben, kann nur die dauerhafte Suppression der Viruslast Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern. Resistente Virusmutanten können bei unzureichender Suppression des Virus unter antiretroviraler Therapie selektiert und im Folgenden auch übertragen werden. Die Prävalenz von Primärresistenzen liegt derzeit in Deutschland bei rund 10%, was bedeutet, dass die therapeutischen Optionen für diese nicht-vorbehandelten HIV-Infizierten bereits vor ihrer ersten Therapie eingeschränkt sind. Bei einer Umstellung aufgrund von virologischem

Versagen sollte das neue Regime Leitlinien-gemäß mindestens zwei, besser jedoch drei aktive Substanzen enthalten. Die Therapiesequenzierung vorbehandelter Patienten mit virologischem Versagen erfordert naturgemäß neue Substanzen mit distinkten Resistenzprofilen oder bei Kreuzresistenzen innerhalb einer Klasse sogar neue Substanzklassen zur Sicherstellung einer lebenslang virologisch wirksamen Therapie.

Interaktionen

Neben dem Nebenwirkungsprofil ist das unspezifische pharmakokinetische Profil von RTV von besonderer Relevanz für den klinischen Einsatz: Neben der erwünschten Inhibition von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 inhibiert RTV eine ganze Reihe weiterer CYP-Isoenzyme, darunter CYP2D6 – dabei sind die Effekte variabel und in Kombination mit verschiedenen PI unterschiedlich stark ausgeprägt. Zusätzlich induziert RTV die Isoenzyme CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2E1, sowie Uridindiphosphat-Glukuronosyltransferase (UGT)1A1 und verschiedene Transporter wie P-Glykoprotein (P-gp). Die erhebliche Anzahl von RTV-verursachten Interaktionen mit komplexen Effekten auf verschiedene Cytochrome, UGT und P-gp führen häufig zu nicht vorhersagbaren Arzneimittel-Interaktionen bei der Gabe von mehr als drei CYP-metabolisierten Substanzen.

Verträglichkeit & Komorbiditäten

Aufgrund der hohen Relevanz der Verträglichkeit – Nebenwirkungen stellen einen der Hauptgründe für einen Therapiewechsel dar – für die Lebensqualität und vor allem auch die Adhärenz ist ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil unabdingbar und es gilt, Nebenwirkungen unter der antiretroviralen Therapie zu vermeiden – dies insbesondere vor dem Hintergrund der lebenslangen Therapie: Durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie im Jahr 1996 haben sich Mortalität und HIV-assoziierte Morbidität deutlich reduziert; die Lebenserwartung bei HIV-positiven Patienten ist mittlerweile fast mit der Lebenserwartung nicht-HIV-Infizierter vergleichbar [49, 149, 150].

Dessen ungeachtet weisen HIV-Infizierte im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf: Einen wesentlichen Einfluss hat dabei die durch HIV verursachte chronische Inflammation, die eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Progression nicht-AIDS-assoziiierter Erkrankungen spielt; hinzu kommen neben anderen (kumulative) Effekte aus Alter und jahrelanger antiretroviraler Substanzexposition. Aktuell stellen daher nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten, darunter kardiovaskuläre und Nierenerkrankungen, die Hauptursachen für Mortalität und Morbidität unter HIV-positiven Patienten dar [151-153].

Auch wenn neue Behandlungsregime eine sehr gute Wirksamkeit zeigen, besteht nach wie vor ein therapeutischer Bedarf hinsichtlich der Optimierung der Verträglichkeit und unterschiedlicher potentieller Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Wenngleich die Verwendung von RTV in subtherapeutischen Dosierungen auch zu einer Verbesserung des Nebenwirkungsprofils geführt hat, zeigen sich patientenrelevante Nebenwirkungen auch in den eingesetzten niedrigen Dosierungen – dies betrifft insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen und speziell Diarrhoe [154], aber auch Kopfschmerzen.

Zusammenfassung

Die antiretrovirale Therapie ist eine lebenslange Therapie, bei der die virologische Suppression kontinuierlich gewährleistet sein muss, um virologisches Versagen mit Resistenzentwicklung, nachfolgendem immunologischen Versagen [120-123] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [127] zu vermeiden. Der medizinische Bedarf ist trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen nach wie vor erheblich: Um eine individuell optimale Therapie für Patienten lebenslang sicherzustellen, ist eine hohe Bandbreite verschiedener Therapiealternativen zwingend notwendig. Vor diesem Hintergrund bleibt die antiretrovirale Therapie eine Herausforderung – dies nicht nur im Hinblick auf die virologische und immunologische Wirksamkeit, sondern vor allem auch auf die Verträglichkeits- und Sicherheitsprofile der eingesetzten Substanzen und die notwendige dauerhaft hohe Adhärenz. Letztere stellt insbesondere bei Kindern und Jugendlichen eine besondere Herausforderung dar.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

COBI (Tybost®) ist bereits als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Erwachsenen, die mit HIV-1 infiziert sind, zugelassen und wird nun im Rahmen einer Zulassungserweiterung auch für Jugendliche von 12 bis <18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg verfügbar.

Bislang steht mit RTV nur ein pharmakokinetischer Verstärker für die Boosterung von PI zur Verfügung, der neben seiner antiretroviralen Eigenwirkung Unzulänglichkeiten im Verträglichkeitsprofil, der pharmakokinetischen Selektivität und seinen physikalisch-chemischen Eigenschaften aufweist.

Aufgrund seines besonderen Profils deckt COBI den sich aus dem Profil von RTV ergebenden und damit bis anhin unerfüllten therapeutischen Bedarf:

- Antiretrovirale Eigenwirkung: COBI ist der erste speziell für die Boosterung von PI entwickelte pharmakokinetische Verstärker für den Einsatz in der HIV-Therapie. COBI ist eine Substanz mit gleicher, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibition wie RTV, die selbst keine antiretrovirale Wirksamkeit aufweist und entsprechend keine Resistenz-assoziierten Mutationen selektieren kann [155].
- Selektive CYP3A-Inhibition: COBI ist ein wesentlich selektiverer Inhibitor der CYP3A4 als RTV und besitzt somit ein geringeres Potential für Wechselwirkungen. Darüber hinaus ist das Interaktionspotential durch die selektive CYP3A-Inhibition deutlich überschau- und damit vorhersagbarer.

- Physikochemische Eigenschaften: COBI hat im Gegensatz zu RTV eine bessere Wasserlöslichkeit und kann aufgrund seiner vorteilhaften physikalisch-chemischen Eigenschaften sehr gut zu Koformulierungen bzw. Fixkombinationen mit anderen Medikamenten genutzt werden [156] und so zur weiteren Verbesserung der Adhärenz, bzw. Vermeidung von selektiver Nicht-Adhärenz beitragen. COBI ermöglicht als pharmakokinetischer Verstärker die einmal tägliche Dosierung der beiden im klinischen Einsatz wichtigsten PI ATV und DRV mit all ihren Vorteilen hinsichtlich des Therapieerfolgs [135, 140, 157, 158].

Zusammengefasst zeichnet sich COBI bei nicht vorhandener antiretroviraler Eigenwirkung insbesondere durch seine wirksame und selektive CYP3A-Inhibition mit vorhersagbarem Interaktionsprofil aus. Die Hemmung des Multidrug- und Toxin-Extrusion (MATE)1-Transporters, der für die tubuläre Sekretion von Kreatinin verantwortlich ist, tritt ebenso bei RTV wie Cobicistat auf – durch diesen Mechanismus bedingte Anstiege des Serum-Kreatinin sind somit unter beiden Substanzen gleichermaßen zu erwarten [159]. Damit steht für die beiden in der antiretroviralen Therapie bedeutsamsten PI eine wirksame, selektive Booster-Option zur Verfügung, die noch dazu die physikalisch-chemischen Eigenschaften aufweist, die für eine Adhärenz-fördernde Koformulierung⁶ notwendig sind.

COBI ist der erste speziell entwickelte pharmakokinetische Verstärker, der neben den Substanzvorteilen zusätzlich die Option bietet, das tägliche Einnahmeschema durch Koformulierung zu vereinfachen und damit die Adhärenz zu unterstützen und selektive Nicht-Adhärenz zu vermeiden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Das RKI als Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit ist im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes beauftragt, die ihm übermittelten Daten meldepflichtiger Erkrankungen zu sammeln und unter infektionsepidemiologischen Gesichtspunkten auszuwerten. Zusätzlich werden die Daten von drei Erhebungsinstrumenten

⁶ Koformulierungen von COBI mit ATV (Evotaz[®]) und DRV (Rezolsta[®]) sind in der EU zugelassen, aber nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

(AIDS-Fallregister, ClinSurv HIV und HIV-Serokonverterstudie) in der zentralen HIV-Datenbank des RKI zusammengefasst. Die vom RKI zeitnah veröffentlichten Daten bilden die Grundlage für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland. Berichtet werden im Folgenden die für die jeweiligen Parameter (Prävalenz, Neudiagnosen etc.) aktuellsten Daten.

Präexpositionsprophylaxe (PrEP)

Seit dem 1. September 2019 ist die HIV-PrEP zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erstattungsfähig. Welche Rolle die zunehmende Verwendung der PrEP (vor allem von Männern, die Sex mit Männern haben) für die Entwicklung der HIV-Neuinfektionen bis Ende 2018 spielte, kann auf der derzeitigen Datenbasis noch nicht verlässlich eingeschätzt oder eindeutig beantwortet werden. Im Rahmen einer vom Gesetzgeber vorgeschriebenen Evaluierung der Auswirkungen der PrEP auf Krankenkassenkosten wird das RKI in den kommenden Monaten durch Analyse vorhandener und Erhebung zusätzlicher Daten versuchen, die Auswirkungen der neuen gesetzlichen Regelung auf die Verwendung der PrEP und die Entwicklung von HIV-Neuinfektionen zu erfassen [19].

Geschlechts- und Altersverteilung

Unter den mehr als 87.900 HIV-infizierten Patienten im Jahr 2018 waren etwa 70.600 Männer (ca. 80%) und 17.300 Frauen [19]. Der prozentuale Anteil der Männer an den Neuinfektionen in Deutschland war dabei mit 83% (2.000 von 2.400 HIV-Neuinfektionen) vergleichbar zu den Vorjahren [19, 36, 37]. Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (77,8%) häufiger als bei Frauen (21,9%; keine Angaben: 0,3%; Stand: 1. März 2019) [19]. HIV-Infektionen traten 2018 in Deutschland, wie in den Jahren zuvor, vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auf [18]. Ende 2013 lebten ca. 200 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren in Deutschland mit der Diagnose HIV [33] und aufgrund der geringen Anzahl der Mutter-Kind-Transmissionen (18 Meldungen im Jahr 2017 und 19 im Jahr 2018) [19] wird davon ausgegangen, dass der Anteil der Kinder unter 1% liegt. In den folgenden RKI-Berichten zur Epidemiologie von HIV wurden Kinder nicht mehr separat ausgewiesen.

Prävalenz

Wenn auch auf insgesamt niedrigem Niveau, so nimmt die Zahl der Personen, die mit einer HIV-Infektion leben, seit Mitte der 90er-Jahre doch kontinuierlich zu. Durch die Verfügbarkeit der hochwirksamen antiretroviralen Therapie versterben erheblich weniger Menschen an einer HIV-Infektion/AIDS, als sich neu mit HIV infizieren – die Lebenserwartung eines HIV-Infizierten entspricht heute nahezu der eines Menschen, der nicht mit HIV infiziert ist. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Zahlen des RKI zu Neuinfektionen einerseits und Todesfällen andererseits wider [19].

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

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

	2012 [31, 32]	2013 [33]	2014 [34]	2015 [35]	2016 [36]	2017 [37]	2018 [19]
Personen, die mit HIV/AIDS leben	~78.000 (66.000-91.000)	~80.000 (69.000-91.000)	>83.400 (77.000-91.200)	>84.700 (78.300-91.100)	>88.400 (81.500-94.700)	>86.000 (80.000-92.400)	>87.900 (81.600-93.900)
Männer mit HIV/AIDS	~63.000 (53.000-74.000)	~65.000 (56.000-75.000)	>68.400 (63.200-74.700)	>69.500 (64.500-74.600)	>71.900 (66.400-76.700)	>69.000 (64.500-74.100)	>70.600 (65.800-75.200)
Frauen mit HIV/AIDS	~14.000 (13.000-15.000)	~15.000 (12.000-17.000)	>15.100 (13.700-16.800)	>15.200 (13.900-16.800)	>16.600 (14.900-18.000)	>16.900 (15.600-18.400)	>17.300 (15.800-18.700)
Darunter Kinder (<15 Jahre)	~200	~200	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet
Personen mit nicht-diagnostizierter HIV-Erkrankung	~14.000 (13.000-15.000)	~14.000 (10.000-17.000)	>13.200 (12.100-14.700)	>12.600 (11.300-14.100)	>12.700 (12.100-13.400)	>11.200 (10.700-11.800)	>10.600 (10.100-11.200)
Gesamtzahl HIV/AIDS-Fälle seit Beginn der Epidemie	~94.000 (84.000-110.000)	94.847 [160]	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet
Patienten, die mit AIDS leben	nicht berichtet	nicht berichtet	15.750 [161]	15.984 [162]	16.214 [163]	nicht berichtet	nicht berichtet
Gesamtzahl AIDS-Fälle seit Beginn der Epidemie	nicht berichtet	~29.800 [160]	30.474 [161]	30.779 [162]	31.119 [163]	nicht berichtet	nicht berichtet
Todesfälle im jeweiligen Jahr	~550 (530-580)	~550 (520-570)	480 (460-510)	460 (440-480)	460 (430-490)	450 (420-470)	440 (420-460)
Gesamtzahl Todesfälle seit Beginn der Epidemie	~27.000 (26.000-28.000)	~28.000 (27.000-28.000)	27.600 (26.500-28.700)	28.100 (27.000-29.200)	29.800 (28.300-31.400)	28.900 (27.900-30.000)	29.200 (28.200-30.300)
AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus							

Das RKI schätzt, dass mit Stand Ende 2018 in Deutschland mehr als 87.900 Menschen mit einer HIV-Infektion leben. Darunter waren ca. 10.600 Menschen mit nicht diagnostizierter HIV-Infektion; dieser Anteil hat sich im Vergleich zu den Vorjahren leicht verringert [19, 36, 37]. Die Zahl der Menschen, die mit AIDS leben, wurde für die Jahre 2011 bis 2013 nicht berichtet; für das Jahr 2016 ergibt sich nach den Angaben des RKI eine Zahl von 16.214 Menschen [163]. Für 2017 und 2018 liegen hierzu keine neuen Zahlen vor.

Im Jahr 2013 entsprach die Anzahl der Kinder bis 15 Jahre mit 200 Patienten einem Anteil 0,25% aller mit HIV lebenden Patienten in Deutschland (Tabelle 3-7); die analogen Daten für die folgenden Jahre wurden vom RKI nicht separat berichtet. Da die HIV-Infektionen in Deutschland in den letzten Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auftraten [18] und aufgrund der geringen Anzahl der Mutter-Kind-Transmissionen (19 Meldungen im Jahr 2018) [19], wird davon ausgegangen, dass der Anteil der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren unter 1% der Zielpopulation für COBI liegt.

Inzidenz (neu diagnostizierte Fälle)

Das RKI erstellt regelmäßig mit Hilfe von Modellrechnungen Schätzungen zum Verlauf der HIV-Epidemie, da weder die HIV-Prävalenz noch die HIV-Inzidenz direkt gemessen werden können. Als Grundlage für die Schätzung der HIV-Neuinfektionen zieht das RKI die gemeldete Zahl der HIV-Diagnosen sowie statistische Angaben heran, wie lange nach der Infektion die Diagnosen jeweils erfolgt sind. Auf dieser Grundlage werden die Zahl der neu erfolgten HIV-Infektionen und die Zahl der noch nicht diagnostizierten HIV-Infektionen geschätzt. Das RKI weist darauf hin, dass die Abschätzung des zeitlichen Verlaufs der HIV-Neuinfektionen, der Todesfälle bei Menschen mit HIV sowie der Zahl der in Deutschland lebenden Menschen mit HIV in jedem Jahr neu auf der Grundlage aller zur Verfügung stehenden Daten und Informationen erfolgt. Somit stellen die zusammengestellten Eckdaten keine Fortschreibung früher publizierter Schätzungen dar. Durch zusätzliche Daten und Informationen sowie durch Anpassung der Methodik können sich die Ergebnisse der Berechnungen von Jahr zu Jahr verändern und die Berechnungen liefern jedes Jahr eine aktualisierte Einschätzung des gesamten bisherigen Verlaufs der HIV-Epidemie. Da sich auch Werte für zurückliegende Jahre ändern können, sind die jeweils angegebenen Zahlenwerte nicht direkt mit früher publizierten Schätzungen vergleichbar. Im Jahr 2019 gab es keine Änderungen am Modell. Die Methodik der Schätzwertermittlung wird im Anhang des Epidemiologischen Bulletins 47/2018 genauer beschrieben (Methoden zur Schätzung der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland) [19, 37].

Die geschätzte Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland ist nach einem in den letzten Jahren beobachteten Plateau von knapp 3.000 Neuinfektionen pro Jahr seit 2015 leicht gesunken und wird für das Jahr 2018 auf etwa 2.400 geschätzt. Die Gesamtzahl der HIV-Erstdiagnosen wurde für das Jahr 2017 mit 3.144 Fällen und für das Jahr 2018 mit 2.818 Fällen berichtet [19]. Die Zahl der in Deutschland gemeldeten HIV-Erstdiagnosen ging im Jahr 2018 das dritte Jahr in Folge zurück, zum Teil begann der Rückgang der Meldungen in einzelnen Bundesländern bereits zu einer Zeit, zu der die HIV-PrEP kaum eine Rolle spielte. Es kann daher angenommen werden, dass andere Faktoren wie frühzeitigerer Behandlungsbeginn mit konsekutiv breiterer Therapieabdeckung und möglicherweise vermehrte Testung und frühzeitigere Diagnose von HIV-Infektionen einen wesentlichen Anteil an diesem Rückgang hatten. Inwiefern eine verstärkte Nutzung der HIV-PrEP im Jahr 2018 zum Rückgang von HIV-Diagnosen beigetragen hat, könnte nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Datenquellen abgeschätzt werden [18]. Im Jahr 2020 soll eingehend evaluiert werden, inwiefern sich die Kostenübernahme der PrEP durch die GKV über den individuellen Nutzen hinaus auch auf die epidemiologische Entwicklung in der Bevölkerung auswirkt [19].

Die Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose bei bereits fortgeschrittenem Immundefekt ist im Vergleich zu den Vorjahren leicht gesunken und wird für 2018 auf 1.000 Fälle geschätzt. Die Anzahl der nicht-diagnostizierten HIV-Infizierten ist ebenfalls weiter gesunken und wird aktuell auf ca. 10.600 geschätzt [19].

Ergänzend wurde eine Abfrage beim RKI (SURVSTAT@RKI 2.0) zu den Neudiagnosen in den Altersgruppen, die ab 2020 für eine Therapie mit COBI in Frage kommen, durchgeführt. Dies umfasst alle Patienten, die in den Jahren von 2003 bis 2019 in den relevanten Altersgruppen neu diagnostiziert wurden und somit im Jahr 2020 zur Zielpopulation (≥ 12 Jahre und < 18 Jahre) zählen. Insgesamt ergibt sich hier eine Gesamtzahl von 154 Patienten. Für die Jahre 2018 und 2019 wurde für die Zielpopulation eine Inzidenz von 10 und 14 Patienten angegeben [164].

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

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

	2012 [31, 32]	2013 [33]	2014 [34]	2015 [35]	2016 [36]	2017 [37]	2018 [19]
HIV-Neuinfektionen	~3.400 (3.100-3.600)	~3.200 (3.000-3.400)	3.200 (3.000-3.400)	3.200 (3.000-3.400)	3.100 (2.900-3.300)	2.600 (2.400-2.800)	2.400 (2.200-2.600)
Männer	~3.000 (2.800-3.200)	~2.700 (2.600-3.000)	2.700 (2.500-2.900)	2.700 (2.500-2.900)	2.500 (2.300-2.700)	2.100 (1.900-2.200)	2.000 (1.800-2.100)
Frauen	~410 (360-500)	~460 (410-530)	460 (390-560)	500 (440-560)	570 (500-640)	510 (440-580)	440 (370-500)
HIV-Erstdiagnosen [161]	2.978	3.288	3.700 (3.600-3.900) [34]	3.900 (3.800-4.100) [35]	3.700 (3.500-3.900) [36]	3.300 (3.200-3.500) [37]	3.100 (2.900-3.300)
Männer	2.522 (84,7%)	2.694 (81,9%)	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet
Frauen	454 (15,2%)	592 (18,0%)	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet
Jugendliche ≥ 12 Jahre und < 18 Jahre [164]	14	18	20	18	24	18	10
HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt ^a	~820 (750-890)	1.100 (1.100-1.300)	1.100 (1.000-1.200)	1.200 (1.100-1.300)	1.100 (1.000-1.300)	1.100 (1.000-1.200)	1.000 (950-1.100)
a: Klinisches AIDS oder < 200 CD4-Zellen/mm ³ AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CD4=Cluster of Differentiation 4, HIV=Humanes Immundefizienzvirus							

Mit antiretroviraler Therapie behandelte HIV/AIDS-Patienten in Deutschland

Die folgende Tabelle 3-9 stellt die Zahl der HIV/AIDS-Patienten dar, die in Deutschland in den Jahren 2012 bis 2018 mit antiretroviraler Therapie behandelt wurden.

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

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Personen, die mit HIV/AIDS leben (umfasst diagnostizierte und nicht-diagnostizierte HIV-Infektionen)	~78.000 (66.000-91.000) [31, 32]	~80.000 (69.000-91.000) [33]	>83.400 (77.000-91.200) [34]	>84.700 (78.300-91.100) [35]	>88.400 (81.500-94.700) [36]	>86.000 (80.000-92.400) [37]	>87.900 (81.600-93.900) [19]
Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben	~64.000 ^a	~66.000 ^a	~70.100 (64.200-77.400) [34]	72.000 (67.000-77.900) [35]	75.700 (69.400-81.900) [36]	74.800 (69.100-80.900) [37]	77.300 (71.300-82.800) [19]
Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten	~50.000 [31, 32]	~54.000 [33]	~57.600 (54.200-61.000) [34]	60.700 (56.800-64.500) [35]	64.900 (62.600-67.200) [36]	68.800 (66.000-71.600) [37]	71.400 (68.500-74.300) [19]
Anteil der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten an Personen, die mit HIV/AIDS leben	64,1%	67,5%	69,1%	71,7%	73,4%	80%	81,2%
Anteil der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten an Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben	78,1%	81,8%	82,2%	84,3%	85,7%	92%	92,4%

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
HIV-Infizierte, die auf eine antiretrovirale Therapie eingestellt werden ^b	~5.000	~4.800	~4.600	~4.400	~4.100	~3.900	~3.700
<p>a: Die Anzahl der Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben, errechnet sich aus der Differenz derjenigen Personen, die mit HIV/AIDS leben und derer, die laut Schätzungen des Robert Koch-Instituts bisher nicht diagnostiziert wurden.</p> <p>b: Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie [165] und der Anzahl der diagnostizierten, aber noch nicht therapierten Patienten.</p> <p>AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>							

Insgesamt wurden im Jahr 2018 etwa 71.400 Personen, die mit HIV/AIDS leben, antiretroviral behandelt [19]; bezogen auf die in Deutschland lebenden Personen mit einer diagnostizierten HIV-Infektion entspricht dies einem Anteil von 92,4% und zeigt damit einen Anstieg gegenüber den berichteten Vorjahren.

Ausgehend von 87.900 Personen, die im Jahr 2018 mit HIV/AIDS leben, verbleiben somit ca. 16.500 Personen, die nicht antiretroviral behandelt werden. Da die vom RKI genannte Gesamtzahl sowohl die diagnostizierten Patienten als auch eine geschätzte Zahl von ca. 10.600 nicht-diagnostizierten und demzufolge auch nicht therapierten HIV-Infizierten umfasst, verbleiben aktuell ca. 5.900 Personen mit bekanntem HIV-Status, die derzeit nicht antiretroviral behandelt werden – die Anzahl diagnostizierter, un behandelter Patienten scheint damit zu sinken. Zusammenfassend sind also etwa 10.600 unbehandelte HIV-Infizierte noch nicht diagnostiziert und eine geringere Anzahl HIV-Infizierter (ca. 5.900) ist zwar diagnostiziert, wird jedoch noch nicht antiretroviral behandelt. Im Hinblick auf die HIV-infizierten Jugendlichen ist aus medizinischen Erwägungen davon auszugehen, dass alle mit einer antiretroviralen Therapie behandelt werden. Dessen ungeachtet liegen keine spezifischen Angaben oder auch nur Hinweise dazu vor, wie viele der HIV-infizierten Jugendlichen tatsächlich eine antiretrovirale Therapie erhalten. In den bisherigen G-BA-Beschlüssen bei HIV-infizierten Jugendlichen wird davon ausgegangen, dass die über die Abfrage der Datenbank des RKI ermittelte Zielpopulation nach Abzug der im Jahr 2019 neu diagnostizierten Jugendlichen als antiretroviral vorbehandelt betrachtet werden kann. Die 2019 neu diagnostizierten Jugendlichen können hingegen als antiretroviral nicht-vorbehandelt betrachtet werden [166, 167]. Da im vorliegenden Dossier die Gesamtpopulation betrachtet wird, entfällt eine Trennung in nicht-vorbehandelte und vorbehandelte HIV-infizierte Jugendliche.

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

Tabelle 3-10: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2014 bis 2024^a

Jahr	HIV-Neuinfektionen Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren	Gesamtpopulation HIV-infizierte Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren
2014	20 [164]	.. ^b
2015	18 [164]	.. ^b
2016	24 [164]	.. ^b
2017	18 [164]	.. ^b
2018	10 [164]	163
2019	14 [164]	170
2020	~14	154
2021	~13	~150
2022	~13	~150
2023	~12	~145
2024	~10	~140

a: Auf Basis der beim RKI gemeldeten HIV-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen von 2001-2019 [164, 168]. Angaben für die Jahre 2020-2024 abgeleitet aus bisheriger Beobachtung und geschätzter Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz.
b: Angaben für die Gesamtpopulation für diese Jahre können nicht abgefragt werden (für die Jahre vor 2001 stehen keine Daten des RKI zur Verfügung).
HIV=Humanes Immundefizienzvirus, RKI=Robert Koch-Institut

Bei der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren handelt es sich um eine Population, die zwar grundsätzlich durch Neuinfektionen im genannten Alter anwächst, jedoch auch um die älter werdenden (≥ 18 Jahre) Jugendlichen reduziert wird; hinzu kommt, dass die Anzahl der Neuinfektionen extrem gering ist und es keinen Anhaltspunkt dafür gibt, dass diese zunimmt. Die verfügbaren Angaben des RKI aus den Jahren 2010-2013 [29-33] nennen konstant eine Anzahl von etwa 200 Kindern (<15 Jahre) in Deutschland, die mit HIV-1 infiziert sind (Tabelle 3-7). Da sich diese Zahl auf Kinder im Alter <15 Jahren und nicht auf die gemäß Zulassung relevante Altersgruppe bezieht, kann sie nicht als Obergrenze berücksichtigt werden [167]. Die Abfrage beim RKI ergab für das Jahr 2020 eine Zielpopulation von 154 Patienten in Deutschland, die theoretisch für eine Therapie mit COBI in Frage kommen [164, 168]. Hierbei handelt es sich um die Untergrenze für die Zielpopulation im Jahr 2020, da davon ausgegangen werden kann, dass im Laufe des Jahres noch Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahren neu diagnostiziert werden. Todesfälle werden nicht berücksichtigt und können somit zu einer Überschätzung der Population führen, allerdings wird der Einfluss in der Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren als gering angesehen. Für die Entwicklung in den kommenden Jahren wird nicht davon ausgegangen, dass sich diese Zahlen maßgeblich ändern. Inwieweit sich die PrEP auf die Anzahl der Neuinfektionen in der relevanten Population auswirken wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es dadurch langfristig zu einer Abnahme der Anzahl der Patienten kommen kann.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Cobicistat	143	125
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung		

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

Die Abfrage der Inzidenz beim RKI hat für das Jahr 2019 eine mögliche Zielpopulation von 154 HIV-infizierten Jugendlichen ergeben, die theoretisch für eine Therapie mit COBI in Frage kommt [164, 168].

Nierenfunktion (Antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten)

Eine Therapie mit COBI darf nicht bei Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) unterhalb von 70 mL/min eingeleitet werden, sofern für einen gleichzeitig angewendeten Wirkstoff (z. B. FTC, 3TC, TDF oder Adefovir) eine Dosisanpassung aufgrund der Kreatinin-Clearance (CrCl) erforderlich ist. Auch zur Nierenfunktion liegen keine spezifischen Daten zu Jugendlichen vor, sodass auch hinsichtlich dieses Parameters auf Daten zu HIV-Infizierten zurückgegriffen wird. Zur Abschätzung der Patientenzahl wurden die Daten der D:A:D-Kohorte, einer prospektiven Kohorten-

Kollaboration von >49.000 HIV-Infizierten aus 11 Kohorten in Europa, Australien und den Vereinigten Staaten herangezogen: Laut einer aktuellen Studie liegt der Baseline eGFR-Wert bei 35.192 analysierten HIV-positiven Personen bei 1.105 Patienten zwischen 30,1-60 mL/min, bei 8.030 Patienten zwischen 60,1-90 mL/min und bei 26.057 Patienten bei >90 mL/min [169]. Eingeschlossen wurden sowohl nicht-vorbehandelte als auch antiretroviral vorbehandelte HIV-Infizierte; es wird davon ausgegangen, dass die Verteilung der Baseline eGFR-Werte in beiden Gruppen gleich ist. Unter der Annahme, dass sich die Patientenzahlen in dem Bereich zwischen 60,1-90 mL/min entsprechend der Gesamtverteilung exponentiell verteilen, ergibt sich eine Patientenzahl von ca. 1.340 Patienten zwischen 60,1-70 mL/min, eine Patientenzahl von ca. 2.680 mit einer Baseline-eGFR zwischen 70,1-80 mL/min und ca. 4.020 Patienten zwischen 80,1-90 mL/min. Demzufolge haben von den 35.192 analysierten HIV-Patienten in dieser Studie 32.757 (93,1%) eine eGFR von >70 mL/min, d. h. 6,9% kommen nicht für eine Therapie mit COBI in Frage. Bezogen auf 154 Jugendliche, die 2020 eine Therapie mit ATV/co oder DRV/co beginnen können, dürften entsprechend elf Patienten nicht mit COBI behandelt werden. Da die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter abnimmt, ist davon auszugehen, dass es sich bei den elf Patienten eher um eine Überschätzung in der hier relevanten Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren handelt.

Legt man 72.781.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2018 (Stand Juli 2019) gesetzlich krankenversichert waren [170], und eine Bevölkerungszahl von 83.200.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2019 zugrunde [171], ergibt sich ein Anteil von ca. 87,5% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

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

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Anzahl der Patienten, die eine Therapie mit COBI erhalten ^a	154
Anzahl der Patienten, die eine Therapie mit COBI erhalten und die eine eGFR >70 mL/min haben. (Anteil der Patienten mit einer eGFR unter 70 mL/min: 6,9%)	143
Anzahl der GKV-Patienten (87,5%), die eine Therapie mit COBI erhalten und die eine eGFR >70 mL/min haben.	125
a: Annahmen für das Jahr 2020 COBI=Cobicistat, eGFR=Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung	

Derzeit werden ca. 1.300 Patienten mit ATV behandelt und ca. 3.800 Patienten mit DRV als Einzelsubstanz (nicht eingerechnet die Patienten, die DRV in Form der Fixkombination mit TAF, FTC und COBI erhalten). In Ermangelung spezifischer Angaben für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren wird von einem vergleichbaren prozentualen Verhältnis ausgegangen (ATV: 1,8%, DRV: 5,3%). Entsprechend kommen zwei Patienten für eine Therapie mit ATV/co und sieben Patienten für eine Therapie mit DRV/co in Frage.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

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

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

Für COBI wird in der hier relevanten Zielpopulation kein Zusatznutzen beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Krankheitsbild, therapeutischer Bedarf

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien [5, 38-44] und ausgewählter Sekundärliteratur [172] 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 CrCl) stammen aus einer Präsentation zur D:A:D-Studie [169].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- [1] Draenert R. 3. Pathophysiologie der HIV-Infektion. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2018/2019: Medizin Fokus Verlag; 2018.
- [2] Wolf E, Braun P. 8. Resistenzen und Tropismus. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2018/2019: Medizin Fokus Verlag; 2018.
- [3] Rockstroh JK. 1. Einleitung. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2018/2019: Medizin Fokus Verlag; 2018.
- [4] Niehues T, Königs C. 23. Antiretrovirale Therapie bei Kindern. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2018/2019: Medizin Fokus Verlag; 2018.
- [5] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. December 2019.
- [6] O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, Eyster E, Hilgartner MW, Cohen AR, et al. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. JAMA. 1996 Jul 10;276(2):105-10.
- [7] Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. Nature. 1989 Mar 16;338(6212):251-3.
- [8] Pantaleo G, Fauci AS. Tracking HIV during disease progression. Current opinion in immunology. 1994 Aug;6(4):600-4.

- [9] Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 1995 Jan 12;373(6510):123-6.
- [10] Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*. 1996 Mar 15;271(5255):1582-6.
- [11] Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*. 1995 Jan 12;373(6510):117-22.
- [12] Gruters RA, Terpstra FG, De Jong R, Van Noesel CJ, Van Lier RA, Miedema F. Selective loss of T cell functions in different stages of HIV infection. Early loss of anti-CD3-induced T cell proliferation followed by decreased anti-CD3-induced cytotoxic T lymphocyte generation in AIDS-related complex and AIDS. *European journal of immunology*. 1990 May;20(5):1039-44.
- [13] Hazenberg MD, Hamann D, Schuitemaker H, Miedema F. T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. *Nature immunology*. 2000 Oct;1(4):285-9.
- [14] Lawn SD. AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. *J Infect*. 2004 Jan;48(1):1-12.
- [15] 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.
- [16] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Klassifikation: S2k. Juni 2019.
- [17] Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection – United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recommendations and Reports*. 2014;Vol. 63.
- [18] Robert Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. Datenstand: 1. März 2019.
- [19] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 46. 14. November 2019.
- [20] Hoffmann C. 6.4.1. Ziele einer Dauertherapie. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. *HIV 2018/2019: Medizin Fokus Verlag*; 2018.
- [21] 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.
- [22] Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ, Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2002 Sep 1;31(1):11-9.
- [23] Donnelly CA, Bartley LM, Ghani AC, Le Fevre AM, Kwong GP, Cowling BJ, et al. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. *HIV medicine*. 2005 May;6(3):170-8.
- [24] 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.

- [25] 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.
- [26] Haberl A. 19. HIV und Frauen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2018/2019: Medizin Fokus Verlag; 2018.
- [27] Scully EP. Sex Differences in HIV Infection. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018 Apr;15(2):136-46.
- [28] Rosin C, Elzi L, Thurnheer C, Fehr J, Cavassini M, Calmy A, et al. Gender inequalities in the response to combination antiretroviral therapy over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2015 May;16(5):319-25.
- [29] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 46. 22. November 2010.
- [30] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 46. 21. November 2011.
- [31] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47. 26. November 2012.
- [32] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 11. November 2013.
- [33] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 44. 3. November 2014.
- [34] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 9. November 2015.
- [35] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 45. 14. November 2016.
- [36] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47. 23. November 2017.
- [37] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47. 22. November 2018.
- [38] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 8 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 10. April 2019.
- [39] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 10.0 November 2019.
- [40] Saag MS, Benson CA, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Mugavero MJ, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2018 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2018 Jul 24;320(4):379-96.
- [41] Waters L, Ahmed N, Angus B, Boffito M, Bower M, Churchill D, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy (2016 interim update). 2016.
- [42] HIV AIDS Italian Expert Panel. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Edizione 2017.
- [43] Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH. 2018.
- [44] 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 2019). 2019.
- [45] 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.
- [46] Boyle A, Sonecha S, Mandalia S, Nelson M. An investigation into frequency and reasons why patients switch antiretroviral therapy and which antiretrovirals are

- commonly implicated in toxicity. Oral #0312. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2012.
- [47] Tacias M, Viciano P, Deig E, Arranz J, Pasquau J, Vera F, et al. Reasons for antiretroviral treatment changes in Spanish HIV 1 patients in 2011: SWITCH AUDIT study. Poster P292. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2012.
- [48] Lewis JM, Smith C, Torkington A, Davies C, Ahmad S, Tomkins A, et al. Real-world persistence with antiretroviral therapy for HIV in the United Kingdom: A multicentre retrospective cohort study. *J Infect.* 2017 Apr;74(4):401-7.
- [49] Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet.* 2010 Jul 3;376(9734):49-62.
- [50] 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.
- [51] Hoffmann C. 6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2018/2019: Medizin Fokus Verlag; 2018.
- [52] Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. December 2019.
- [53] Bartmeyer B, Kuecherer C, Houareau C, Werning J, Keeren K, Somogyi S, et al. Prevalence of transmitted drug resistance and impact of transmitted resistance on treatment success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. *PLoS One.* 2010;5(10):e12718.
- [54] 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.
- [55] Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S, et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One.* 2014;9(5):e95956.
- [56] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista® 400 mg/800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Mai 2019.
- [57] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista® 75 mg/150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Mai 2019.
- [58] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista® 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: Mai 2019.
- [59] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra® 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Oktober 2019.
- [60] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra® 100 mg/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Oktober 2019.
- [61] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra® (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Oktober 2019.
- [62] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus® 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: August 2018.
- [63] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Tipranavir). Stand der Information: August 2018.
- [64] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz® 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Februar 2019.

- [65] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz[®] 50 mg Pulver zum Einnehmen (Atazanavir). Stand der Information: Februar 2019.
- [66] Roche Registration GmbH. Fachinformation Invirase[®] 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: März 2018.
- [67] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: Juni 2019.
- [68] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Fosamprenavir). Stand der Information: Juni 2019.
- [69] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune[®] 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: August 2018.
- [70] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune[®] 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: August 2018.
- [71] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune[®] 100 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: August 2018.
- [72] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune[®] 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: August 2018.
- [73] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva[®] 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: Februar 2019.
- [74] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva[®] 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Februar 2019.
- [75] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: März 2019.
- [76] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant[®] 25 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: September 2019.
- [77] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Eviplera[®] 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juni 2019.
- [78] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: Dezember 2018.
- [79] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Dezember 2018.
- [80] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Pifeltro[®] 100 mg Filmtabletten (Doravirin). Stand der Information: November 2019.
- [81] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: März 2019.
- [82] Roche Registration GmbH. Fachinformation Fuzeon[®] 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: Oktober 2018.
- [83] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Oktober 2018.
- [84] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress[®] 25 mg/100 mg Kautabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2018.
- [85] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress[®] 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: November 2018.
- [86] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress[®] 600 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Januar 2019.
- [87] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: September 2018.

- [88] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Celsentri 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Maraviroc). Stand der Information: Oktober 2019.
- [89] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva® 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: April 2019.
- [90] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: April 2019.
- [91] Theratechnologies International Limited. Produktinformation Trogarzo 200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Ibalizumab). Stand der Information: Oktober 2019.
- [92] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Descovy® 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Juni 2019.
- [93] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Truvada® 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember 2018.
- [94] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir® 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: September 2019.
- [95] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: September 2019.
- [96] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: Februar 2019.
- [97] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Epivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: Februar 2019.
- [98] Cipla (EU) Limited. Fachinformation Lamivudin/Tenofovirdisoproxil Cipla 300/245 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2018.
- [99] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread® 33 mg/g Granulat (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2020.
- [100] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread® 245 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Januar 2020.
- [101] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Retrovir 100 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Januar 2019.
- [102] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen (Zidovudin). Stand der Information: Januar 2019.
- [103] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: Januar 2019.
- [104] ViiV Healthcare UK Limited. Fachinformation Retrovir® 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: September 2012.
- [105] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Januar 2019.
- [106] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: Oktober 2018.
- [107] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Tybost® 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Februar 2020.
- [108] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Delstrigo® 100 mg/300 mg/245 mg Filmtabletten (Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember 2019.

- [109] Bristol-Myers Squibb and Gilead Sciences Limited. Fachinformation Atripla® 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: November 2018.
- [110] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Odefsey® 200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juni 2019.
- [111] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Biktarvy® 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juni 2019.
- [112] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: Juni 2019.
- [113] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya® 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juli 2019.
- [114] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Stribild® 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: April 2019.
- [115] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Dovato 50 mg/300 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Lamivudin). Stand der Information: Juli 2019.
- [116] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Symtuza® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Juli 2019.
- [117] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Juluca 50 mg/25 mg Filmtabletten (Dolutegravir/Rilpivirin). Stand der Information: Januar 2019.
- [118] Abgrall S, Ingle SM, May MT, Costagliola D, Mercie P, Cavassini M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS*. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [119] Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T, et al. Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Mar 1;71(3):263-71.
- [120] 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.
- [121] 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.
- [122] 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.
- [123] Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2000 Jul 4;133(1):21-30.
- [124] 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.
- [125] 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.
- [126] 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.
- [127] 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.
- [128] Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS patient care and STDs*. 2003 Apr;17(4):169-77.
- [129] Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med*. 2007 Jan 16;146(2):87-95.
- [130] 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.
- [131] 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.
- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S, et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS patient care and STDs*. 2010 Feb;24(2):87-96.
- [135] 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.
- [136] 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.
- [137] Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2004 Jul 1;36(3):808-16.
- [138] Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS care*. 2013;25(4):400-14.

- [139] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses. 6. Mai 2004.
- [140] Maggiolo F, Fregosi S, Bortolussi P, Marcotullio S, Murri R. Single Tablet Regimen (STR) enhance patients' acceptability of HAART. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. P018. Glasgow. 2012.
- [141] MacDonell K, Naar-King S, Huszti H, Belzer M. Barriers to medication adherence in behaviorally and perinatally infected youth living with HIV. *AIDS and behavior*. 2013 Jan;17(1):86-93.
- [142] Benzie AA, Bansi LK, Sabin CA, Portsmouth S, Hill T, Johnson M, et al. Increased duration of viral suppression is associated with lower viral rebound rates in patients with previous treatment failures. *AIDS*. 2007 Jul 11;21(11):1423-30.
- [143] Rosenblum M, Deeks SG, van der Laan M, Bangsberg DR. The risk of virologic failure decreases with duration of HIV suppression, at greater than 50% adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2009;4(9):e7196.
- [144] Schewe K, Bickel M, Wyen C, Esser S, Müller M, Postel N, et al. First-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: Durability of initial regimens in the PROPHET study. A-416. KIT, 13. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin; Würzburg 15.-18. Juni 2016.
- [145] Bickel M, Hoffmann C, Wolf E, Wyen C, Spinner C, Kögl C, et al. Durability of first-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: 12-month results from the PROPHET study. PE9/44. EACS, 16th European AIDS Conference; Milan, Italy; October 25-27 2017.
- [146] Wolf E, Bickel M, Hoffmann C, Wyen C, Spinner C, Baumgarten A, et al. Durability and effectiveness of first-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: 24-month results from the PROPHET study. PW 115. 9. Deutsch-Österreichische AIDS-Kongress, Hamburg, 13.-15. Juni 2019.
- [147] Hull MW, Montaner JS. Ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV therapy. *Ann Med*. 2011 Aug;43(5):375-88.
- [148] Gerber JG. Using pharmacokinetics to optimize antiretroviral drug-drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2000 Jun;30 Suppl 2:S123-9.
- [149] Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012;12:234.
- [150] Saccomanno MF, Ammassari A. Bone disease in HIV infection. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2011 Jan;8(1):33-6.
- [151] Scarpino M, Pinzone MR, Di Rosa M, Madeddu G, Foca E, Martellotta F, et al. Kidney disease in HIV-infected patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Oct;17(19):2660-7.
- [152] Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*. 2014 Jul 19;384(9939):241-8.
- [153] Chawla A, Wang C, Patton C, Murray M, Punekar Y, de Ruiter A, et al. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infect Dis Ther*. 2018 Jun;7(2):183-95.
- [154] von Hentig N, Haberl A. Safety of pharmacoenhancers for HIV therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012 Sep;5(5):557-68.

- [155] Temesgen Z. Cobicistat, a pharmacoenhancer for HIV treatments. *Drugs Today (Barc)*. 2013 Apr;49(4):233-7.
- [156] Xu L, Liu H, Murray BP, Callebaut C, Hon A, Vivian R, et al. Discovery of GS-9350: A Novel Pharmacoenhancer without Anti-HIV Activity. Poster Number H-934. 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2009.
- [157] Vera J, Aragão F, Guimarães M, Vaz Pinto I. Benefits of ART simplification on adherence, clinical and economic outcomes. P005. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Glasgow. 2012.
- [158] 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.
- [159] Lepist EI, Murray BP, Tong L, Roy A, Bannister R, Ray AS. Effect of Cobicistat and Ritonavir on Proximal Renal Tubular Cell Uptake and Efflux Transporters. A1-1724. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) Chicago, Illinois, USA. 2011.
- [160] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 26. 30. Juni 2014.
- [161] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 27. 6. Juli 2015.
- [162] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 38. 26. September 2016.
- [163] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 39. 28. September 2017.
- [164] Robert Koch-Institut. SURVSTAT@RKI 2.0 – HIV-Inzidenzen bei Jugendlichen in Deutschland. 2020. URL: <https://survstat.rki.de/> (aufgerufen am: 18.02.2020).
- [165] Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D, et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009). Eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress. PW50. Hannover. 2011.
- [166] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid. 16. März 2018.
- [167] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet: HIV bei jugendlichen Patienten 12 bis <18 Jahre). 3. Mai 2018.
- [168] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Zielpopulation für Cobicistat. 2020.
- [169] Ryom L, Mocroft A., Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W, et al. Predictors of Advanced Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in HIV-Positive Persons in D:A:D. Poster No. 810. CROI 2013.
- [170] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF19 Bund. Stand: Juli 2019.
- [171] Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau für 2019. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2). 2019. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!v=2&o=2015> (aufgerufen am: 18.02.2020).

- [172] Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2018/2019. Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg: Medizin Fokus Verlag; 2018.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cobicistat	Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
zVT				
Ritonavir	Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>HIV=Humanes Immundefizienzvirus, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

COBI wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von ATV 300 mg einmal täglich oder DRV 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind.

Entsprechend der Tatsache, dass sowohl das zu bewertende Arzneimittel COBI als auch die zVT RTV als pharmakokinetische Verstärker für die jeweils gleichen PI (ATV und DRV) eingesetzt werden und somit identische zusätzliche Kosten entstehen, erfolgt hier die singuläre Betrachtung der Booster. Ebenso wird davon ausgegangen, dass die beim Einsatz von DRV [1] und ATV [2] indizierten anderen antiretroviralen Substanzen im Rahmen der antiretroviralen Kombinationstherapie bei beiden Boostern gleich sind. Das bedeutet, dass sich die Kosten der weiteren gegebenen antiretroviralen Substanzen in diesem Fall nicht unterscheiden; diese werden daher im Sinne einer vereinfachten und transparenten Darstellung ebenfalls nicht berücksichtigt [3, 4].

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

Die Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit einer antiretroviralen Therapie findet kontinuierlich und lebenslang statt [5, 6].

Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [7-9].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Cobicistat	Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
zVT			
Ritonavir	Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>HIV=Humanes Immundefizienzvirus, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne 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 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cobicistat	Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) mit HIV-1-Infektion	365	150 mg	365 Tabletten/Jahr mit: Cobicistat: DDD 0,15 g x 365 Tage = 54,75 g pro Jahr
zVT				
Ritonavir	Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) mit HIV-1-Infektion	365	100 mg	365 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr
DDD=Defined Daily Dose, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 COBI und RTV wurden der Fachinformation entnommen [7-9].

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt

werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Cobicistat	TYBOST 150 mg Filmtabletten 3x30 Stück 134,42 €	125,82 € (134,42 €- 6,83 €- 1,77 €)
zVT		
Ritonavir	RITONAVIR HEXAL 100 mg Filmtabletten 180 Stück 255,65 €	242,27 € (255,65 €- 11,61 €- 1,77 €)
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-17 beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 15. Februar 2020 (www.lauer-fischer.de) [10]. Die jeweiligen Abschläge wurden ebenfalls den Einträgen in der Lauer-Taxe entnommen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zVT)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cobicistat	Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
zVT				
Ritonavir	Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
HIV=Humanes Immundefizienzvirus, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

In Deutschland sind bei 10-12% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten [5, 11-13]. Aufgrund dieser potentiell vorliegenden Primärresistenzen sollte unabhängig vom gewählten Therapieregime regelhaft und immer vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie ein Resistenztest durchgeführt werden – und zwar unabhängig von Vorgaben in Fachinformationen. Dieses Vorgehen ist Leitlinien-empfohlen und entspricht der gängigen klinischen Praxis [5, 6].

Darüber hinaus bestehen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [7-9]. Somit sind hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	-
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Es bestehen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [7-9]. Somit sind hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Cobicistat	Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-
zVT			
Ritonavir	Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zVT)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cobicistat	Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) mit HIV-1-Infektion	510,27 €	-	-	510,27 €
zVT					
Ritonavir	Jugendliche (im Alter von 12 bis <18 Jahren und mit einem Körpergewicht ≥ 35 kg oder ≥ 40 kg) mit HIV-1-Infektion	491,27 €	-	-	491,27 €
GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, zVT=Zweckmäßige Vergleichstherapie					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Kontraindikationen aufgrund von Interaktionen

COBI ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein CYP3A-Substrat. Im Folgenden werden die Arzneimittel, die aufgrund von Interaktionen nicht mit COBI kombiniert werden dürfen, und ihr Einfluss auf die Versorgungsanteile dargestellt:

Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin

Alternativ stehen andere Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten, wie beispielsweise Tamsulosin mit gleicher Indikationsstellung zur Verfügung.

Antiarrhythmika: Amiodaron,, Chinidin

Alternativ stehen als Antiarrhythmika der Klasse III mit gleicher Indikationsstellung und ohne relevante hepatische Metabolisierung, beispielsweise Sotalol, zur Verfügung. Die Verwendung von Chinidin als Antiarrhythmikum ist heute begrenzt – alternativ steht neben anderen Behandlungsstrategien (Arrhythmika der Klasse III, Digitalisglykoside etc.) auch Prajmalin zur Verfügung.

Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin

Ergotaminpräparate werden heute aufgrund ihrer hohen Toxizität nur noch selten klinisch angewandt. Ergotamin wird angewandt zur Therapie der Migräne. Alternativ stehen neben nichtsteroidalen Antirheumatika auch diverse Triptane für die Therapie behandlungsbedürftiger Migränezustände zur Verfügung.

3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktasehemmer: Lovastatin, Simvastatin

Alternativ stehen andere Statine mit alternativem Metabolismus, wie Pravastatin oder Fluvastatin, mit geringerem Empfehlungsgrad auch Pitavastatin in der gleichen Indikation zur Verfügung.

Neuroleptika/Antipsychotika: Pimozid, Lurasidon

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

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

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) für die orale Therapie oder auch andere Therapiestrategien, wie Endothelinrezeptorantagonisten (Bosentan, Ambrisentan) oder auch intravenöse und inhalative Behandlungsformen (Epoprostenol) zur Verfügung.

Sedativa/Hypnotika: oral verabreichtes Midazolam, Triazolam

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

Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin

Alternativ steht für die Behandlung epileptischer Zustandsbilder der Metabolit Oxcarbazepin zur Verfügung, der nicht über entsprechende hepatische Eigenschaften verfügt. Zur Behandlung von neuralgischen Zustandsbildern stehen alternative Behandlungsansätze aus dem Bereich der Antikonvulsiva wie beispielsweise Gabapentin zur Verfügung. Als

Mood-Stabilizer stehen diverse weitere therapeutische Ansätze, wie Lithium, Valproat oder Antipsychotika zur Verfügung.

Alternativ steht für die Behandlung epileptischer Zustandsbilder ein weites Spektrum alternativer Antikonvulsiva zur Verfügung. Für die akute Behandlung des Status epilepticus stehen andere intravenöse Behandlungsstrategien, wie Clonazepam oder anästhesiologische Verfahren zur Verfügung. Zur Prophylaxe epileptischer Ereignisse bei neurochirurgischen Eingriffen stehen zumindest in beschränktem Umfang andere intravenöse Antikonvulsiva, wie beispielsweise Clonazepam zur Verfügung. Die klinische Relevanz, respektive Häufigkeit ist aber aufgrund der geringen Zahl neurochirurgischer Eingriffe gering.

Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin

Alternativ steht Rifabutin 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.

Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (Hypericum perforatum)

Johanniskraut wird in den meisten Leitlinien nicht mehr zur Therapie depressiver Zustandsbilder empfohlen. Alternativ stehen chemisch definierte Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, wie beispielsweise Sertralin oder kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zur Verfügung.

Antikoagulanzen: P-gp-Substrat: Dabigatranetexilat

Alternativ stehen andere Antikoagulanzen wie beispielsweise Warfarin zur Verfügung

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

Therapieabbrüche

In der mit dieser Nutzenbewertung vorgelegten klinischen Studie GS-US-216-0128 zu COBI bei Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren haben zwei Patienten (9,1%) die Behandlung (DRV/co) aufgrund von unerwünschten Ereignissen innerhalb der jeweiligen Beobachtungsdauer abgebrochen.

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.

DRV und ATV sind die beiden mit am häufigsten eingesetzten PI und bis anhin gab es keine Booster-Alternative für RTV für die Population der Jugendlichen im Alter von 12 bis <18 Jahren. Es wird davon ausgegangen, dass der Marktanteil von COBI als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) bei ca. 6% liegen wird.

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). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die aktuellen Preisangaben wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. Februar 2020) entnommen (www.lauer-fischer.de). Informationen zu den zusätzlichen GKV-Leistungen sowie zu den Dosierungen beruhen auf den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel [7-9].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

- [1] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista® 400 mg/800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Mai 2019.
- [2] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz® 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Februar 2019.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cobicistat. 18. September 2014.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cobicistat. 18. September 2014.

- [5] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 8 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 10. April 2019.
- [6] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Klassifikation: S2k. Juni 2019.
- [7] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir® 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: September 2019.
- [8] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Tybost® 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Februar 2020.
- [9] Hexal AG. Fachinformation Ritonavir HEXAL 100 mg Filmtabletten. Stand der Information: April 2019.
- [10] Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Kosten für Cobicistat und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 2020.
- [11] Bartmeyer B, Kuecherer C, Houareau C, Werning J, Keeren K, Somogyi S, et al. Prevalence of transmitted drug resistance and impact of transmitted resistance on treatment success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. *PLoS One*. 2010;5(10):e12718.
- [12] 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.
- [13] Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S, et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One*. 2014;9(5):e95956.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

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

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

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

Dosierung

COBI wird in Kombination mit ATV oder DRV angewendet, daher ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von ATV bzw. DRV zu beachten.

COBI muss einmal täglich zum Essen eingenommen werden.

Die Dosierung von COBI und des gleichzeitig angewendeten PI (ATV oder DRV) sind in Tabelle 3-22 und Tabelle 3-23 aufgeführt.

Tabelle 3-22: Dosierungsschema bei Erwachsenen

COBI-Dosis	Dosis des HIV-1-PI
150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich
	DRV 800 mg einmal täglich
ATV=Atazanavir, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, PI=Protease-Inhibitor	

Tabelle 3-23: Dosierungsschema bei Jugendlichen ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg

Körpergewicht (kg)	COBI-Dosis	Dosis des HIV-1-PI
≥ 40	150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich
		DRV 800 mg einmal täglich
35 bis <40	150 mg einmal täglich	ATV 300 mg einmal täglich
ATV=Atazanavir, COBI=Cobicistat, DRV=Darunavir, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, PI=Protease-Inhibitor		

Wenn der Patient die Einnahme von COBI um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zum Essen nachholen und das gewohnte Einnahmeschema in Kombination mit ATV oder DRV fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von COBI um mehr als 12 Stunden versäumt, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es liegen keine Daten vor, die eine Dosierungsempfehlung für Patienten über 65 Jahre erlauben (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung von COBI nicht erforderlich, auch nicht bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung. Bei dialysepflichtigen Patienten wurde COBI nicht untersucht, daher kann für diese Patienten keine Empfehlung ausgesprochen werden.

Es konnte gezeigt werden, dass COBI die geschätzte CrCl durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Eine Behandlung mit COBI darf bei Patienten mit einer CrCl unter 70 mL/min nicht eingeleitet werden, sofern für einen gleichzeitig angewendeten Wirkstoff (z. B. FTC, 3TC, TDF oder Adefovir) eine Dosisanpassung aufgrund der CrCl erforderlich ist. Siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2 der Fachinformation.

Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung von COBI 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 COBI nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von COBI bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von COBI bei gleichzeitiger Anwendung mit ATV bei Kindern im Alter von 0 bis unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht von unter 35 kg ist nicht erwiesen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von COBI bei gleichzeitiger Anwendung mit DRV bei

Kindern im Alter von 0 bis unter 12 Jahren oder einem Körpergewicht von unter 40 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit COBI und DRV während der Schwangerschaft führt zu einer geringeren DRV-Exposition. Eine Therapie mit COBI und DRV soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit COBI und DRV schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation). Die Kombination DRV/RTV kann als Alternative in Betracht gezogen werden.

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, deren Clearance stark von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen assoziiert sind, ist kontraindiziert. Aus diesem Grund darf COBI nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Folgenden einschließt, aber nicht auf diese beschränkt sind, angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation):

- Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin
- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin
- HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin, Simvastatin
- Neuroleptika/Antipsychotika: Pimozid, Lurasidon
- PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der PAH
- Sedativa/Hypnotika: oral angewendetes Midazolam, Triazolam

Aufgrund des potentiellen Verlusts der therapeutischen Wirkung ist die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, kontraindiziert. Aus diesem Grund darf COBI nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Folgenden einschließt, aber nicht auf diese beschränkt sind, angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation):

- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin

- Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Die gleichzeitige Anwendung von Dabigatranetexilat, einem P-gp-Substrat, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

COBI ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein CYP3A-Substrat.

Bei gleichzeitiger Anwendung von COBI wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln beobachtet, die durch CYP3A metabolisiert werden (einschließlich ATV und DRV). Durch höhere Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel können deren therapeutische Wirkungen sowie Nebenwirkungen verstärkt oder verlängert sein. Bei durch CYP3A metabolisierten Arzneimitteln können diese erhöhten Plasmakonzentrationen potentiell zu schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen führen (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, ist kontraindiziert bzw. wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation), da herabgesetzte Plasmakonzentrationen von COBI zu Plasmaspiegeln führen können, die für eine angemessene Verstärkung der pharmakologischen Wirkung von ATV oder DRV nicht ausreichen.

Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, kann die Clearance von COBI vermindern, was zu erhöhten Plasmakonzentrationen von COBI führt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

COBI ist ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von COBI kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

COBI hemmt die Transporter P-gp, Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), MATE1, Organischer Anionen-Transporter (OAT) Polypeptid (P)1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Im Gegensatz zu RTV ist COBI kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1. Wird der pharmakokinetische Verstärker (Booster) von RTV auf COBI umgestellt, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit COBI Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Dosis eines der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel während der Anwendung von RTV als pharmakokinetischem Verstärker titriert oder angepasst wurde (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Vorschriften zur Kontrazeption

Die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol sind nach der gleichzeitigen Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit DRV/COBI verringert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Östrogen-basierten Kontrazeptiva mit DRV/COBI werden andere oder zusätzliche Formen der Empfängnisverhütung empfohlen.

Die Plasmakonzentrationen von Drospirenon sind nach der Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit ATV/COBI oder mit DRV/COBI erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit ATV/COBI oder mit DRV/COBI wird aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.

Es liegen keine Daten vor, um Empfehlungen zur Anwendung von ATV/COBI oder DRV/COBI mit anderen oralen Kontrazeptiva zu geben. Eine andere Form der Empfängnisverhütung ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung von COBI und antiretroviralen Arzneimitteln

COBI muss entweder zusammen mit ATV (300 mg einmal täglich) oder DRV (800 mg einmal täglich) angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit für die Anwendung von COBI zusammen mit ATV oder DRV im Rahmen eines anderen Dosierungsschemas ist nicht erwiesen. Aus randomisierten kontrollierten Studien liegen Daten zur antiviralen Wirksamkeit von mit COBI geboostertem ATV vor, nicht jedoch für mit COBI geboostertem DRV (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

COBI darf nicht als pharmakokinetischer Verstärker von anderen HIV-1-PI oder anderen antiretroviralen Arzneimitteln, die einen Booster benötigen, verwendet werden, da für diese Kombinationen keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können. Die gleichzeitige Anwendung könnte eine unzureichende Plasmakonzentration des/der antiretroviralen Arzneimittel(s) zur Folge haben, was zum Verlust der therapeutischen Wirkung und zur Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

COBI zusammen mit ATV oder DRV darf nicht in Kombination mit weiteren antiretroviralen Wirkstoffen angewendet werden, die eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung in Form eines gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Inhibitors benötigen, um die gewünschte therapeutische Plasmakonzentration zu erreichen (d. h. mit einem weiteren PI). Für diese Kombinationen können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung kann zu herabgesetzten Plasmakonzentrationen von ATV, DRV und/oder den anderen antiretroviralen Wirkstoffen, die eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung benötigen, führen. Dadurch kann es zum Verlust der antiviralen Wirkung und zur Resistenzentwicklung kommen.

COBI darf nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die COBI oder RTV enthalten, angewendet werden, da COBI und RTV ähnliche Wirkungen auf CYP3A haben.

Auswirkungen auf die geschätzte CrCl

Es konnte gezeigt werden, dass COBI die geschätzte CrCl durch Hemmung der tubulären Sekretion von Kreatinin senkt. Dieser Effekt auf das Serumkreatinin, der zu einer Verringerung der geschätzten CrCl führt, muss berücksichtigt werden, wenn man COBI bei Patienten anwendet, bei denen die geschätzte CrCl herangezogen wird, um über die weitere klinische Versorgung zu entscheiden, einschließlich einer Dosisanpassung der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel.

Eine Behandlung mit COBI darf bei Patienten mit einer CrCl unter 70 mL/min nicht eingeleitet werden, sofern für einen oder mehrere gleichzeitig angewendeten Wirkstoffe eine Dosisanpassung aufgrund der CrCl erforderlich ist (z. B. FTC, 3TC, TDF oder Adefovir). Siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der Fachinformation.

Es liegen derzeit nur unzureichende Daten darüber vor, ob die gleichzeitige Anwendung von TDF und COBI im Vergleich zu Behandlungsregimen, die TDF ohne COBI enthalten, mit einem erhöhten Risiko für renale Nebenwirkungen einhergeht.

Lebererkrankung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh-Klasse C) wurde COBI nicht untersucht. Daher wird die Anwendung von COBI bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit COBI und DRV während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters, verglichen mit der postpartalen Phase, zu einer geringeren DRV-Exposition führt. Die COBI-Konzentrationen sinken ab und bieten möglicherweise keine ausreichende Verstärkung der Wirkung („Boosting“). Die erhebliche Reduktion der DRV-Exposition kann zu einem virologischen Versagen sowie zu einem erhöhten Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind führen. Eine Therapie mit COBI und DRV soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit COBI und DRV schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.6 der Fachinformation). DRV in Kombination mit niedrig dosiertem RTV kann als Alternative in Betracht gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

COBI enthält den Azo-Farbstoff Gelborange-S-Aluminiumsalz (E110). Gelborange-S-Aluminiumsalz kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

COBI ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ein CYP3A-Substrat. Bei gleichzeitiger Anwendung von COBI wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von

Arzneimitteln beobachtet, die durch CYP3A metabolisiert werden (einschließlich ATV und DRV).

COBI ist ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von COBI kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die durch CYP2D6 metabolisiert werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation).

COBI hemmt die Transporter P-gp, BCRP, MATE1, OATP1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Arzneimitteln, die Substrate dieser Transporter sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Es ist nicht zu erwarten, dass COBI CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 oder CYP2C19 hemmt.

Es ist nicht zu erwarten, dass COBI CYP3A4 oder P-gp (Multidrug-Resistance-Protein 1) induziert.

Im Gegensatz zu RTV ist COBI kein Induktor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1. Wird der pharmakokinetische Verstärker (Booster) von RTV auf COBI umgestellt, ist während der ersten zwei Wochen der Behandlung mit COBI Vorsicht geboten, insbesondere wenn die Dosis eines der gleichzeitig angewendeten Arzneimittel während der Anwendung von RTV als pharmakokinetischem Verstärker titriert oder angepasst wurde (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

Bei Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP3A metabolisiert werden und einem ausgeprägten First-pass-Effekt unterliegen, ist der Anstieg der Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von COBI wahrscheinlich am höchsten. Die gleichzeitige Anwendung von COBI mit Arzneimitteln wie Dihydroergotamin, Ergotamin, Ergometrin, oral angewendetem Midazolam, Triazolam, Amiodaron, Chinidin, Pimozid, Lurasidon, Alfuzosin, Simvastatin, Lovastatin oder Sildenafil, deren Clearance stark von CYP3A abhängig ist und bei denen erhöhte Plasmaspiegel mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einhergehen, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Arzneimitteln, die starke Induktoren von CYP3A sind, wie Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin, kann die Plasmakonzentration von COBI und somit auch die des geboosterten ATV bzw. DRV herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie potentiell zu einer Resistenzentwicklung führen kann (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Arzneimitteln, die mittelstarke bis schwache Induktoren von CYP3A sind, kann die Plasmakonzentration von COBI und somit auch die des geboosterten ATV bzw. DRV herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie potentiell zu einer Resistenzentwicklung führen kann. Beispiele für solche Arzneimittel sind unter anderem ETV, EFV, NVP und Bosentan (siehe Tabelle 3-24).

Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, kann die Plasmakonzentration von COBI erhöhen. Beispiele für solche Arzneimittel sind unter anderem Itraconazol, Ketoconazol und Voriconazol (siehe Tabelle 3-24).

COBI zusammen mit ATV oder DRV darf nicht in Kombination mit weiteren antiretroviralen Wirkstoffen angewendet werden, die eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung in Form eines gleichzeitig angewendeten CYP3A4-Inhibitors benötigen, um die gewünschte therapeutische Plasmakonzentration zu erreichen (d. h. mit einem weiteren PI). Für diese Kombinationen können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung kann zu herabgesetzten Plasmakonzentrationen von ATV, DRV und/oder den anderen antiretroviralen Wirkstoffen, die eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung benötigen, führen. Dadurch kann es zum Verlust der antiviralen Wirkung und zur Resistenzentwicklung kommen.

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen COBI und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 3-24 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung. Die Angaben basieren entweder auf Wechselwirkungsstudien oder auf prognostizierten Wechselwirkungen aufgrund des zu erwartenden Ausmaßes der Interaktion sowie des Potentials für schwerwiegende und/oder lebensbedrohliche Ereignisse oder Verlust der Wirksamkeit.

Weitere Angaben zu Arzneimittelwechselwirkungen von ATV oder DRV, unter Anwendung von COBI, sind der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel zu entnehmen.

Tabelle 3-24: Wechselwirkungen zwischen COBI und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit COBI 150 mg und ATV oder DRV
Antiretrovirale Wirkstoffe		
<i>NRTI</i>		
TDF ^a	Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von TDF und COBI die Plasmakonzentration von Tenofovir erhöht wird. Tenofovir: AUC: ↑ 23% C _{max} : ↑ 55%	Dieser Anstieg wird als klinisch nicht relevant betrachtet und macht keine Anpassung der TDF-Dosis erforderlich.
<i>NNRTI</i>		
EFV (600 mg Einzeldosis)	Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von EFV und COBI die Plasmakonzentration von COBI verringert wird. EFV: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 13% C _{min} : nicht bestimmt	Infolge der verringerten Plasmakonzentration von COBI können sich auch die Plasmakonzentrationen von ATV und DRV verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
ETV	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von ETV und COBI die Plasmakonzentration von COBI verringert wird.	Infolge der verringerten Plasmakonzentration von COBI können sich auch die Plasmakonzentrationen von ATV und DRV verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
NVP	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von NVP und COBI die Plasmakonzentration von COBI verringert wird. Die Plasmakonzentration von NVP kann bei gleichzeitiger Anwendung mit COBI erhöht sein.	Infolge der verringerten Plasmakonzentration von COBI können sich auch die Plasmakonzentrationen von ATV und DRV verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit COBI 150 mg und ATV oder DRV
RPV	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Es ist zu erwarten, dass durch gleichzeitige Anwendung von RPV und COBI die Plasmakonzentration von RPV erhöht wird. Es wird nicht erwartet, dass RPV die Plasmakonzentration von COBI beeinflusst.	Bei gleichzeitiger Anwendung von ATV/COBI oder DRV/COBI und RPV ist keine Anpassung der RPV-Dosis erforderlich.
<i>CCR5-Antagonisten</i>		
MVC	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. MVC ist ein CYP3A-Substrat. Seine Plasmakonzentration erhöht sich, wenn es zusammen mit starken CYP3A-Inhibitoren angewendet wird.	Wenn MVC und COBI gleichzeitig angewendet werden, sollte MVC in einer Dosierung von 150 mg zweimal täglich angewendet werden. Weitere Einzelheiten hierzu sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von MVC zu entnehmen.
Antinfektiva		
<i>Antimykotika</i>		
Ketoconazol	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentration von Ketoconazol und/oder COBI kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöhen.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol und COBI 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 Voriconazol Posaconazol Fluconazol	Die Konzentrationen von Itraconazol, Fluconazol und Posaconazol können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein. Die Konzentration von Voriconazol kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöhen oder verringern.	Bei gleichzeitiger Anwendung von COBI wird eine klinische Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung von COBI sollte die maximale Tagesdosis von Itraconazol 200 mg nicht überschreiten. Voriconazol sollte nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen größer eingeschätzt wird als die mit der nicht vorhersehbaren Auswirkung auf die Plasmakonzentration assoziierten Risiken.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit COBI 150 mg und ATV oder DRV
<i>Antimykobakterielle Wirkstoffe</i>		
Rifabutin (150 mg alle zwei Tage)/Elvitegravir (EVG) (150 mg einmal täglich)/COBI (150 mg einmal täglich)	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentration von COBI signifikant herabsetzen.</p> <p>COBI: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 66%</p> <p>Rifabutin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>25-O-Desacetyl-Rifabutin: AUC: ↑ 525% C_{max}: ↑ 384% C_{min}: ↑ 394%</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von COBI 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). Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Desacetyl-Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko einer Rifabutin-Resistenzentwicklung und zu Therapieversagen kommen kann.</p>
<i>Makrolid-Antibiotika</i>		
Clarithromycin	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Die Konzentration von Clarithromycin kann bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.</p>	<p>Die Konzentration von Clarithromycin kann bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein. Für die Anwendung zusammen mit ATV/COBI sind andere Antibiotika in Betracht zu ziehen. Dosierungsempfehlungen sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von ATV zu entnehmen.</p> <p>Wenn Clarithromycin und DRV/COBI gleichzeitig angewendet werden, sind Dosierungsempfehlungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von DRV zu entnehmen.</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit COBI 150 mg und ATV oder DRV
Antineoplastika		
Dasatinib Nilotinib Vinblastin Vincristin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Die Konzentrationen dieser Arzneimittel können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein, was potentiell auch zu vermehrtem Auftreten der mit diesen Krebsarzneimitteln üblicherweise einhergehenden Nebenwirkungen führen kann.
Glukokortikoide		
<i>Alle Kortikosteroide mit Ausnahme von Produkten zur Anwendung auf der Haut</i>		
In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Kortikosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon).	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit COBI angewendet werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt.	Die gleichzeitige Gabe von COBI und Kortikosteroiden, die durch CYP3A (z. B. Fluticasonpropionat oder andere inhalativ oder nasal angewendete Kortikoide) metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Kortikosteroidwirkungen wie Cushing-Syndrom und adrenaler Suppression erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-metabolisierten Kortikosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidwirkungen überwacht werden. Alternative Kortikosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclomethason für die intranasale oder inhalative Anwendung, sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden.
Orale Antidiabetika		
Metformin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. COBI bewirkt eine reversible Hemmung von MATE1, und die Metformin-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei Patienten, die gleichzeitig COBI einnehmen, werden die sorgfältige Überwachung des Patienten und die Anpassung der Metformin-Dosis empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit COBI 150 mg und ATV oder DRV
Narkotische Analgetika		
Methadon	Methadon: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Methadon ist nicht erforderlich.
Buprenorphin/Naloxon	Buprenorphin: AUC: ↑ 35% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 66% Naloxon: AUC: ↓ 28% C _{max} : ↓ 28%	Eine Anpassung der Dosierung von COBI ist nicht erforderlich.
Orale Kontrazeptiva		
Drospirenon/Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg Einzeldosis)/ DRV (800 mg einmal täglich)/COBI (150 mg einmal täglich)	Drospirenon: AUC: ↑ 58% C _{max} : ↔ C _{min} : nicht berechnet Ethinylestradiol: AUC: ↓ 30% C _{max} : ↔ C _{min} : nicht berechnet	Die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol sind nach der gleichzeitigen Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit DRV/COBI verringert. Bei gleichzeitiger Anwendung von Östrogen-basierten Kontrazeptiva mit DRV/COBI werden andere oder zusätzliche Formen der Empfängnisverhütung empfohlen. Die Plasmakonzentrationen von Drospirenon sind nach der gleichzeitigen Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit DRV/COBI erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit DRV/COBI wird aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.
Drospirenon/Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg Einzeldosis)/ ATV (300 mg einmal täglich)/COBI (150 mg einmal täglich)	Drospirenon: AUC: ↑ 130% C _{max} : ↔ C _{min} : nicht berechnet Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : nicht berechnet	Die Plasmakonzentrationen von Drospirenon sind nach der gleichzeitigen Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit ATV/COBI erhöht. Bei gleichzeitiger Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit ATV/COBI wird aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit COBI 150 mg und ATV oder DRV
Norgestimat/Ethinylestradiol	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentrationen von Norgestimat können durch gleichzeitige Anwendung von COBI beeinflusst werden.	Für Empfehlungen zur Anwendung von DRV/COBI oder ATV/COBI mit anderen oralen Kontrazeptiva als Drospirenon/Ethinylestradiol liegen keine Daten vor. Andere Formen der Empfängnisverhütung sind in Betracht zu ziehen.
Antiarrhythmika		
Disopyramid Flecainid Systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit COBI ist besondere Vorsicht geboten und es wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis)/COBI (150 mg Mehrfachdosierung)	Die Plasmakonzentration von Digoxin kann bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein. Digoxin: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 41% C _{min} : nicht bestimmt	Die Plasma-Spitzenkonzentration von Digoxin ist bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht. Zu Beginn sollte Digoxin in der niedrigsten Dosierung verschrieben werden. Um die gewünschte klinische Wirkung zu erzielen, sollte die Digoxinkonzentration im Serum überwacht und die Digoxin-Dosis titriert werden.
Antihypertensiva		
Metoprolol Timolol	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentrationen von Betablockern können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Betablocker mit COBI wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Möglicherweise ist eine Verringerung ihrer Dosis erforderlich.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin Nifedipin Verapamil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentration der Calciumantagonisten kann bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit COBI wird eine enge klinische Überwachung der therapeutischen Wirkung und der Nebenwirkungen empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit COBI 150 mg und ATV oder DRV
Endothelinrezeptorantagonisten		
Bosentan	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und COBI kann zu einer verringerten Plasmakonzentration von COBI führen.	Infolge der verringerten Plasmakonzentration von COBI können sich auch die Plasmakonzentrationen von ATV und DRV verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Antikoagulanzen		
Dabigatran	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit COBI können die Dabigatran-Plasmakonzentrationen erhöht sein, mit ähnlichen Wirkungen wie bei anderen starken P-gp-Hemmern.	Die gleichzeitige Anwendung von COBI mit Dabigatran ist kontraindiziert.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit COBI können erhöhte Plasmakonzentrationen des direkten oralen Antikoagulans die Folge sein, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban mit COBI wird nicht empfohlen.
Warfarin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Warfarin-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von COBI beeinflusst werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von COBI wird empfohlen, die Internationale Normalisierte Ratio zu überwachen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit COBI 150 mg und ATV oder DRV
Antikonvulsiva		
Carbamazepin (200 mg zweimal täglich)/EVG (150 mg einmal täglich)/COBI (150 mg einmal täglich)	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentration von COBI signifikant herabsetzen.</p> <p>COBI: AUC: ↓ 84% C_{max}: ↓ 72% C_{min}: ↓ 90%</p> <p>Carbamazepin: AUC: ↑ 43% C_{max}: ↑ 40% C_{min}: ↑ 51%</p> <p>Carbamazepin-10,11-Epoxid: AUC: ↓ 35% C_{max}: ↓ 27% C_{min}: ↓ 41%</p>	Carbamazepin, ein starker CYP3A-Induktor, verringert die Plasmakonzentrationen von COBI sowie von ATV oder DRV, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Carbamazepin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Inhalative Betaagonisten		
Salmeterol	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und COBI kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Salmeterol führen.</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Salmeterol können mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einhergehen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und COBI wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p>
HMG-CoA-Reduktasehemmer		
Fluvastatin Pitavastatin Pravastatin	<p>Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.</p> <p>Die Plasmakonzentration der HMG-Co-A-Reduktasehemmer kann bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.</p>	<p>Es ist zu erwarten, dass sich die Plasmakonzentrationen von Pitavastatin, Fluvastatin oder Pravastatin erhöhen, wenn sie gleichzeitig mit ATV/COBI oder DRV/COBI angewendet werden.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von COBI und Pitavastatin ist besondere Vorsicht geboten.</p> <p>Weitere Informationen zur gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel sind der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von ATV bzw. DRV zu entnehmen.</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit COBI 150 mg und ATV oder DRV
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/ATV (300 mg einmal täglich)/COBI (150 mg einmal täglich)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 242% C _{max} : ↑ 958% C _{min} : nicht berechnet COBI: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung mit ATV/COBI sind die Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin erhöht. Wenn die gleichzeitige Anwendung notwendig ist, darf die Tagesdosis von 10 mg Rosuvastatin nicht überschritten werden, und es wird eine klinische Überwachung bezüglich der Sicherheit (z. B. Myopathie) empfohlen.
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/DRV (800 mg einmal täglich)/COBI (150 mg einmal täglich)	Rosuvastatin: AUC: ↑ 93% C _{max} : ↑ 277% C _{min} : nicht berechnet COBI: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung mit DRV/COBI sind die Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin erhöht. Es wird empfohlen, zu Beginn die niedrigste empfohlene Dosis Rosuvastatin anzuwenden und diese in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen bei gleichzeitiger Überwachung bezüglich der Sicherheit (z. B. Myopathie) zu titrieren.
Atorvastatin (10 mg Einzeldosis)/ATV (300 mg)/COBI (150 mg einmal täglich)	Atorvastatin: AUC: ↑ 822% C _{max} : ↑ 1785% C _{min} : nicht berechnet COBI: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung mit ATV/COBI sind die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin erhöht. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Atorvastatin (10 mg Einzeldosis)/DRV (800 mg)/COBI (150 mg einmal täglich)	Atorvastatin: AUC: ↑ 290% C _{max} : ↑ 319% C _{min} : nicht berechnet COBI: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung mit DRV/COBI sind die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin erhöht. Wenn die gleichzeitige Anwendung notwendig ist, wird empfohlen, zu Beginn eine Dosis von 10 mg Atorvastatin anzuwenden und in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen bei gleichzeitiger Überwachung bezüglich der Sicherheit (z. B. Myopathie) zu titrieren.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit COBI 150 mg und ATV oder DRV
PDE-5-Hemmer		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. PDE-5-Hemmer werden hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von COBI kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Sildenafil, Tadalafil und Vardenafil führen, was wiederum mit PDE-5-Hemmern assoziierte Nebenwirkungen hervorrufen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von COBI und Sildenafil zur Behandlung der PAH ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Bei gleichzeitiger Anwendung von COBI und Tadalafil zur Behandlung der PAH ist besondere Vorsicht geboten, einschließlich einer eventuellen Dosisreduktion. Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wird bei gleichzeitiger Anwendung von COBI 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		
<i>Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)</i>		
Trazodon	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von Trazodon kann bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei den meisten Arzneimitteln aus der Wirkstoffklasse der SSRI kann bei gleichzeitiger Anwendung von COBI eine Dosisanpassung erforderlich werden.
Immunsuppressiva		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von COBI wird eine enge therapeutische Überwachung empfohlen.
Neuroleptika		
Perphenazin Risperidon Thioridazin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Neuroleptika und COBI kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen der Neuroleptika führen.	Bei diesen Neuroleptika sollte eine Dosisreduktion erwogen werden, wenn sie gleichzeitig mit COBI angewendet werden.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit COBI 150 mg und ATV oder DRV
Sedativa/Hypnotika		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Zolpidem	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Konzentrationen dieser Sedativa/Hypnotika können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei diesen Sedativa/Hypnotika kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die Überwachung der Wirkstoffkonzentration wird empfohlen.
Arzneimittel gegen Gicht		
Colchicin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht. Die Plasmakonzentration von Colchicin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit COBI erhöht sein.	Eine Reduktion der Colchicindosis kann erforderlich sein. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollte COBI nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden.
<p>a: Die Studie wurde mit TDF durchgeführt</p> <p>AUC=Area Under the Curve, ATV=Atazanavir, CCR5=CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5, COBI=Cobicistat, CYP=Cytochrom P450, DRV=Darunavir, EFV=Efavirenz, ETV=Etravirin, EVG=Elvitegravir, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, MATE=Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter, MVC=Maraviroc, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, NVP=Nevirapin, PAH=Pulmonale arterielle Hypertonie, PDE=Phosphodiesterase, PI=Protease-Inhibitor, RPV=Rilpivirin, SSRI=Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, TDF=Tenofovirdisoproxil(fumarat)</p>		

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte klinische Erfahrungen mit der Anwendung von COBI bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen von COBI in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Die Behandlung mit COBI und DRV während der Schwangerschaft führt zu einer geringeren DRV-Exposition, was mit einem erhöhten Risiko eines virologischen Versagens und einem erhöhten Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind verbunden sein kann. Eine Therapie mit COBI und DRV soll während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit COBI und DRV schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Bisher liegen begrenzte Daten zur Anwendung von COBI und ATV bei Schwangeren vor. Die Plasmaspiegel von COBI und somit auch von ATV können während der Schwangerschaft erheblich absinken. COBI und ATV sollen während der Schwangerschaft nur angewendet

werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus und die Mutter rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob COBI/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass COBI/Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll COBI 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 COBI sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von COBI in Bezug auf die Fertilität.

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

COBI hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung COBI-haltiger Regime über Schwindelgefühl berichtet wurde.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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

Es gibt kein spezifisches Antidot bei Überdosierung mit COBI. Da COBI größtenteils an Plasmaproteine gebunden ist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in nennenswertem Ausmaß eliminiert wird.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Tabelle 3-25: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potentielle Risiken	Gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, deren gleichzeitige Verabreichung mit COBI kontraindiziert ist
Fehlende Informationen	Sicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit Sicherheit bei Patienten mit Reizleitungsstörungen des Herzens
COBI=Cobicistat	

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtiges potentielles Risiko	
Gleichzeitige Anwendung von Medikamenten, deren gleichzeitige Verabreichung mit COBI kontraindiziert ist	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5 • Patienteninformation Abschnitt 2
Fehlende Informationen	
Sicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation Abschnitt 4.6 • Patienteninformation Abschnitt 2
Sicherheit bei Patienten mit Reizleitungsstörungen des Herzens	Für diese Bevölkerungsgruppe werden derzeit keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung für notwendig erachtet.
COBI=Cobicistat	

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Tybost 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Februar 2020.
- [2] Gilead. EU Risk Management Plan for Tybost[®] (cobicistat). 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Überwachung des Kaliumspiegels	„Bei gleichzeitiger Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit Darunavir/Cobicistat wird aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.“ „Bei gleichzeitiger Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit Atazanavir/Cobicistat wird aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie eine klinische Überwachung empfohlen.“ (Tabelle 3; Abschnitt 4.5)	Nein
2.	Überwachung der INR (Internationale Normalisierte Ratio)	„Die Warfarin-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von Cobicistat beeinflusst werden.“ „Bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost wird empfohlen, die INR (Internationale Normalisierte Ratio) zu überwachen.“ (Tabelle 3; Abschnitt 4.5)	Nein
3.	Überwachung der Wirkstoffkonzentrationen	„Die Konzentration von Ketoconazol und/oder Cobicistat kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>erhöhen.“ „Für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung ist besondere Vorsicht geboten und eine enge klinische Überwachung wird empfohlen.“</p> <p>„Die Konzentrationen von Itraconazol, Fluconazol und Posaconazol können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.“ „Bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost wird eine klinische Überwachung empfohlen.“</p> <p>„Cobicistat bewirkt eine reversible Hemmung von MATE1, und die Metformin-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.“ „Bei Patienten, die gleichzeitig Tybost einnehmen, werden die sorgfältige Überwachung des Patienten und die Anpassung der Metformin-Dosis empfohlen.“</p> <p>„Die Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.“ „Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Antiarrhythmika mit Tybost ist besondere Vorsicht geboten und es wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.“</p> <p>„Die Plasma-Spitzenkonzentration von Digoxin ist bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost erhöht. Zu Beginn sollte Digoxin in der niedrigsten Dosierung verschrieben werden. Um die gewünschte klinische Wirkung zu erzielen, sollte die Digoxinkonzentration im Serum überwacht und die Digoxin-Dosis titriert werden.“</p> <p>„Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Betablocker mit Tybost wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Möglicherweise ist eine Verringerung ihrer Dosis erforderlich.“</p> <p>„Die Konzentration der Calciumantagonisten kann bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.“ „Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Tybost wird eine enge klinische Überwachung der therapeutischen Wirkung und der Nebenwirkungen empfohlen.“</p> <p>„Bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir/Cobicistat sind die Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin</p>	

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>erhöht. Wenn die gleichzeitige Anwendung notwendig ist, darf die Tagesdosis von 10 mg Rosuvastatin nicht überschritten werden, und es wird eine klinische Überwachung bezüglich der Sicherheit (z. B. Myopathie) empfohlen.“</p> <p>„Bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir/Cobicistat sind die Plasmakonzentrationen von Rosuvastatin erhöht. Es wird empfohlen, zu Beginn die niedrigste empfohlene Dosis Rosuvastatin anzuwenden und diese in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen bei gleichzeitiger Überwachung bezüglich der Sicherheit (z. B. Myopathie) zu titrieren.“</p> <p>„Bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir/Cobicistat sind die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin erhöht. Wenn die gleichzeitige Anwendung notwendig ist, wird empfohlen, zu Beginn eine Dosis von 10 mg Atorvastatin anzuwenden und in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen bei gleichzeitiger Überwachung bezüglich der Sicherheit (z. B. Myopathie) zu titrieren.“</p> <p>„Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von Cobicistat erhöht sein.“ „Bei gleichzeitiger Anwendung von Tybost wird eine enge therapeutische Überwachung empfohlen.“</p> <p>„Bei diesen Sedativa/Hypnotika kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die Überwachung der Wirkstoffkonzentration wird empfohlen.“</p> <p>(Tabelle 3; Abschnitt 4.5)</p>	
MATE=Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben wurden der Produktinformation zu COBI vom Februar 2020 entnommen [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben

Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-27 bei.

Die zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27 werden durch den EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM-Version: 1. Quartal 2020 (www.kbv.de/media/sp/EBM)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Tybost® 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: Februar 2020.