

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil
(Eviplera[®])*

Gilead Sciences GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und
einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL,
bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die
bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der
NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	31
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	31
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	35
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	35
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	43
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	58
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	66
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	67
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	67
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	75
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	75
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	81
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	89
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	97
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	110
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	118
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	123
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	123
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	126
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	126
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	148
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	148
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	160
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	161
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	161

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Vorgehen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo)	12
Tabelle 3-2: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	14
Tabelle 3-3: Synoptische Evidenz-Übersicht	20
Tabelle 3-4: Übersicht über die Hinweise zur Therapieumstellung in relevanten Leitlinien ..	25
Tabelle 3-5: Prozentuale Verteilung der Regime, die bei der Umstellung eingesetzt werden	29
Tabelle 3-6: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression	37
Tabelle 3-7: Einteilung der HIV-Erkrankung bei Erwachsenen nach der CDC-Klassifikation von 1993	39
Tabelle 3-8: Klinische und Labor-Kategorisierung der CDC-Klassifikation	39
Tabelle 3-9: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von Aids vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion	41
Tabelle 3-10: In Deutschland für die antiretrovirale Therapie vorbehandelter Patienten zugelassene Arzneimittel.....	48
Tabelle 3-11: Zugelassene Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie bei vorbehandelten Patienten – aktuelle Verordnungspraxis	50
Tabelle 3-12: Prävalenz von HIV/Aids in Deutschland.....	59
Tabelle 3-13: Inzidenz von HIV/Aids in Deutschland.....	60
Tabelle 3-14: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten in Deutschland.....	61
Tabelle 3-15: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2011 bis 2017.....	63
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	63
Tabelle 3-17: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	66
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	66
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-20: Umstellung vorbehandelter Patienten: Beispielhafte Auswahl	78
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	82
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	89

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	98
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	104
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	105
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	111
Tabelle 3-28: Reduktion der Patientenpopulation durch Kontraindikationen, Primärresistenzen und Therapieabbrüche	122
Tabelle 3-29: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	148
Tabelle 3-30: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan (Kategorien 1-3)	150
Tabelle 3-31: Zusammenfassung des Entwicklungsplans zur Wirksamkeit nach der Zulassung	156
Tabelle 3-32: Zusammenfassung der Aktivitäten zur Risikominimierung	156

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion bei Erwachsenen.....	37
Abbildung 2: Dauerhaftigkeit (Persistenz) einer Initialtherapie als Funktion der Dosierungskomplexität.....	52
Abbildung 3: Forestplot des Effekts einer Einmal- im Vergleich zu einer Zweimal-Gabe auf die Adhärenzrate	53
Abbildung 4: Nicht-Adhärenz bei verschiedenen antiretroviralen Therapien	54

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
Aids	Acquired immune deficiency syndrome
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ART	Antiretrovirale Therapie
ART-CC	Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration
AZT	Zidovudin (auch: Azidothymidin)
BHIVA	British HIV Association
BID	zweimal am Tag (bis in die)
BMC	Knochenmineralgehalt (bone mineral content)
BMD	Knochenmineraldichte (bone mineral density)
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COBI	Cobicistat
CPT	Child-Pugh-Kriterien (Child-Pugh-Score bzw. Child-Turcotte-Pugh-Score)
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
d4T	Stavudin
DDD	Defined Daily Dose
ddI	Didanosin
DEXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (dual energy X-ray absorptiometry)
DHHS	Department of Health and Human Services
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EACS	European AIDS Clinical Society
EFV	Efavirenz
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)

EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung oder Gesetzliche Krankenkasse
HBV	Hepatitis B-Virus
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
HLA	humanes Leukozytenantigen-System (HLA-System, Human Leukocyte Antigen)
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
IAS-USA	International Antiviral Society – USA Panel
IDV	Indinavir
INI	Integrase-Inhibitor
IU	International Unit
LDL	Low-density Lipoprotein
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
PI	Proteaseinhibitor
QD	einmal am Tag (quaque die)
QTc	korrigiertes QT Intervall
RAL	Raltegravir
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RPV	Rilpivirin
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
STR	Single-Tablet-Regimen

TDF	Tenofoviridisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofoviridisoproxil)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
WiDO	Wissenschaftlichen Instituts der AOK

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die fixe Dosiskombination der Wirkstoffe Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera[®]) ist zugelassen zur „Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1)“ [1].

Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis der weiteren zu beachtenden Abschnitte und den Hinweis zur Durchführung eines Resistenztests verzichtet.

Grundsätzlich unterscheidet man in der antiretroviralen Therapie zwei Patientenpopulationen:

1. Patienten, die noch keine antiretrovirale Therapie erhalten (**nicht-vorbehandelte** Patienten)

2. Patienten, die bereits antiretroviral behandelt werden (**vorbehandelte** Patienten)

Im November 2011 wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) die zentrale Zulassung für FTC/RPV/TDF für das Anwendungsgebiet „Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL“ erteilt. Die Nutzenbewertung für diese Patientenpopulation mit Anerkennung eines Belegs für einen geringen Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) erfolgte mit Beschluss vom 5. Juli 2012 [2].

Basierend auf den vorliegenden Studien zur Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten wurde für FTC/RPV/TDF im Januar 2013 bei der EMA der Antrag auf Erweiterung der Zulassung auf antiretroviral vorbehandelte Patienten eingereicht. Die gemäß neuer Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst „Erwachsene mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.“.

Entsprechend umfasst die Zulassungserweiterung die Population der **antiretroviral vorbehandelten** „Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.“.

Für die **antiretroviral vorbehandelten Patienten** wird folgende zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen:

- Eine individuelle antiretrovirale Therapie. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im Beratungsverfahren gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 28. August 2013 (Beratungsanforderung 2013–B-064) wurde für die

Wirkstoffkombination FTC/RPV/TDF für die Population der **antiretroviral vorbehandelten** Patienten folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt [3]:

- Eine individuelle antiretrovirale Therapie. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

Damit entspricht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie der in den von Gilead Sciences eingereichten Unterlagen vorgeschlagenen Vergleichstherapie.

Bei dieser Festlegung ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass allein innerhalb einer klassischen antiretroviralen Dreifachtherapie theoretisch rund 100 Therapiekombinationen möglich sind. Bezieht man weitere Optionen wie Vierfachtherapien oder nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI)-freie Kombinationen, steigt die Anzahl möglicher Therapieoptionen auf eine unüberschaubare Anzahl an. Vor diesem Hintergrund steht außer Frage, dass eine multinationale, multizentrische randomisierte kontrollierte Studie (RCT), die einen Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit allen möglichen individuellen Therapien erlauben würde und auch für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet wäre, nicht realisierbar ist. Insofern muss bei fehlender Spezifizierbarkeit einer einzelnen bestimmten Vergleichstherapie eine repräsentative Auswahl herangezogen werden, um dem pharmazeutischen Unternehmer grundsätzlich die Möglichkeit zu geben, einen Datenbasierten Zusatznutzen für das zu bewertende Arzneimittel generieren zu können.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Beratungsgespräch zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Population der vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet „Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind“ fand am 28. August 2013 statt. Die Festlegung des G-BA entspricht den eingereichten Unterlagen von Gilead Sciences zum Beratungsgespräch und den Ausarbeitungen im Dossier.

Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 3-1: Vorgehen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (FTC/RPV/TDF)	
<u>Finale Indikation:</u>	
Eviplera wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.	
<u>Relevante Teilpopulationen gemäß Zulassungserweiterung zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u>	
Eviplera wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind - antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation.	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 Verfo	
1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<p>Siehe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieoptionen im Anwendungsgebiet • Tabelle 3-2 Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet <p>Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abacavir • Abacavir/ Lamivudin • Didanosin • Emtricitabin • Lamivudin • Stavudin • Tenofoviridisoproxil • Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin • Zidovudin • Zidovudin/ Lamivudin • Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir <p>Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz • Etravirin • Nevirapin <p>Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)/ Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil • Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/ Efavirenz <p>Proteaseinhibitoren (PI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir • Darunavir • Fosamprenavir

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie	
	<ul style="list-style-type: none"> • Indinavir • Nelfinavir (zugelassen, aber nicht mehr verfügbar) • Lopinavir/ Ritonavir • Ritonavir • Saquinavir • Tipranavir <p>Integrase-Inhibitoren (INI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir <p>Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)/ Integrase-Inhibitoren (INI)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil <p>Entry-Inhibitoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maraviroc (CCR5-Antagonist) • Enfuvirtid (Fusionsinhibitor)
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Frage kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenkasse (GKV) erbringbar sein.	Nicht angezeigt
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittel-Anwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlung herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen bereits festgestellt ist	<p>1. In den abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu der Wirkstoffkombination Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera[®]) und dem Einzelwirkstoff Rilpivirin (Edurant[®]) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 5. Juli 2012 jeweils einen Beleg für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Die Nutzenbewertung im hier vorliegenden Dossier umfasst die gleiche Wirkstoffkombination in gleicher Dosierung in einer anderen Teilpopulation (antiretroviral vorbehandelte Patienten). Entsprechend kommt die Wirkstoffkombination Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Teilpopulationen nicht in Betracht. Der Einzelwirkstoff Rilpivirin ist nur für nicht-vorbehandelte Patienten zugelassen und kommt ebenfalls nicht in Betracht.</p> <p>2. Im abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren zu der Wirkstoffkombination Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Stribild[®]) hat der G-BA in seinem Beschluss vom 5. Dezember 2013 keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.</p>
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<p>Siehe unten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis • Synoptische Evidenz-Übersicht
[...] vorzugsweise eine Therapie [...], die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	<p>Siehe Abschnitt</p> <p>Praktische Anwendung: Klinische Praxis in Deutschland</p>

Therapieoptionen im Anwendungsgebiet

Tabelle 3-2 umfasst alle Produkte und Substanzen, die heute zur Behandlung von HIV-1-Infektionen bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten zugelassen und im deutschen Markt verfügbar sind.

Tabelle 3-2: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel	
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil	Eviplera [®] wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.
Substanzklasse: Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	
Abacavir J05AF06 (Ziagen [®]) [4]	Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). [...] Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten [...]. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist.
Abacavir/ Lamivudin J05AR02 (Kivexa [®]) [5]	[...] Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten [...]. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist. [...]
Didanosin J05AF02 (Videx [®]) [6]	VIDEX ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten.
Emtricitabin J05AF09 (Emtriva [®]) [7]	Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener und Kinder im Alter von 4 Monaten und darüber angewendet. [...]
Lamivudin J05AF05 (Epivir [®]) [8]	Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
Stavudin J05AF04 (Zerit®) [9]	Zerit ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln für die Behandlung von HIV-infizierten erwachsenen Patienten und Kindern (über 3 Monate) nur dann indiziert, wenn andere antiretrovirale Arzneimittel nicht angewendet werden können. Die Dauer der Behandlung mit Zerit sollte auf den kürzest möglichen Zeitraum begrenzt werden. [...]
Tenofoviridisoproxil J05AF07 (Viread®) [10]	Viread wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. [...]
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin J05AR03 (Truvada®) [11]	Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. [...]
Zidovudin J05AF01 (Retrovir®) [12]	Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur Primärprophylaxe einer HIV-Infektion bei Neugeborenen.
Zidovudin/ Lamivudin J05AR01 (Combivir®) [13]	Combivir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV).
Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir J05AR04 (Trizivir®) [14]	<p>Trizivir ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen. Diese fixe Kombination ersetzt die drei Arzneistoffe Abacavir, Lamivudin und Zidovudin, die in gleicher Dosis einzeln angewendet werden. Es wird empfohlen, während der ersten 6 bis 8 Wochen der Behandlung Abacavir, Lamivudin und Zidovudin einzeln anzuwenden. Die Wahl dieser fixen Kombination sollte primär nicht nur auf Überlegungen zur möglichen Adhärenz, sondern hauptsächlich auf Überlegungen zur Wirksamkeit und zum Risiko dieser drei Nukleosidanaloga beruhen.</p> <p>Der Nachweis des Nutzens von Trizivir basiert vor allem auf den Ergebnissen von Studien, die bei antiretroviral nicht-vorbehandelten oder mäßig vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, bei denen die Krankheit noch nicht weit fortgeschritten war. Bei Patienten mit einer hohen Viruslast (>100.000 Kopien/ml) ist die Wahl der Behandlung besonders sorgfältig abzuwägen [...].</p> <p>Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten [...]. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist [...].</p>

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
Substanzklasse: Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	
Efavirenz J05AG03 (Sustiva [®]) [15]	SUSTIVA ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt.
Etravirin J05AG04 (Intelence [®]) [16]	INTELENCE in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten.
Nevirapin J05AG01 (Viramune [®]) [17]	Viramune ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert. [...]
Nevirapin J05AG01 (Viramune [®] Retard) [18]	Viramune ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren indiziert. Die Kinder müssen in der Lage sein, die Tabletten zu schlucken. [...]
Substanzklassen: Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) + Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/ Efavirenz J05AR06 (Atripla [®]) [19]	Atripla wird zur Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angewendet, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA <50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Wirkstoffe von Atripla führen.
Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofoviridisoproxil J05AR08 (Eviplera [®])* [20]	Eviplera wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind [...]. Die Anwendung von Eviplera sollte wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln von einem genotypischen Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden [...].
Substanzklasse: Proteaseinhibitoren (PI)	
Atazanavir J05AE08 (Reyataz [®])** [21]	REYATAZ Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert. [...]
Darunavir J05AE10 (Prezista [®])** [22-24]	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). [...]

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
Fosamprenavir J05AE07 (Telzir®)** [25]	Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. [...]
Indinavir J05AE02 (Crixivan®) [26]	CRIXIVAN ist in Kombination mit antiretroviralen Nukleosidanaloga für die Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder ab 4 Jahren angezeigt. Bei Jugendlichen und Kindern ist der Nutzen der Therapie mit Indinavir gegen das erhöhte Risiko einer Nephrolithiasis besonders sorgfältig abzuwägen.
Lopinavir/ Ritonavir J05AE06 (Kaletra®) [27]	Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahre angezeigt. [...]
Nelfinavir J05AE04 (Viracept®) [28]	VIRACEPT ist zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren angezeigt, die mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV-1) infiziert sind. [...] (zugelassen, aber nicht mehr verfügbar)
Ritonavir J05AE03 (Norvir®)*** [29]	Norvir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.
Saquinavir J05AE01 (Invirase®)** [30]	Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden. [...]
Tipranavir J05AE09 (Aptivus®)** [31]	APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. APTIVUS sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt.
Substanzklasse: Integrase-Inhibitor (INI)	
Raltegravir J05AX08 (Isentress®) [32]	ISENTRESS ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten. [...]
Substanzklassen: Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)/ Integrase-Inhibitoren (INI)	
Elvitegravir/ Cobicistat/ Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin J05AR09 (Stribild®) [33]	Stribild wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet, die nicht antiretroviral vorbehandelt sind oder bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild assoziiert sind. [...]

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
Substanzklasse: Entry-Inhibitoren	
Maraviroc J05AX09 (Celsentri®) [34]	CELSENTRI ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden. [...]
Enfuvirtid J05AX07 (Fuzeon®) [35]	Fuzeon ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten angezeigt, die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben.
* zugelassen nur bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 RNA-Kopien/mL ** zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir®) [29] *** Einsatz ausschließlich als pharmakologischer Booster	

Unabhängig vom aktuellen Behandlungsstatus muss eine antiretrovirale Therapie grundsätzlich aus einer Kombination verschiedener Substanzen aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen bestehen, um die Entwicklung resistenter Mutanten zu verhindern. Dabei stellt die Kombination von zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI mit einer Substanz aus der Klasse der dritten Partner seit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie im Jahre 1996 den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis und therapeutischen Standard dar. In der Initialtherapie werden NNRTI oder Proteaseinhibitoren (PI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) gleichberechtigt empfohlen und eingesetzt. Bei der Umstellung finden zusätzlich weitere Substanzklassen wie beispielsweise die CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5)-Antagonisten oder aber von der Dreifachtherapie abweichende Regime Anwendung. Wenn medizinisch möglich, sollte auch bei einer Umstellung eine Dreifachtherapie beibehalten werden.

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

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

Darüber hinaus werden Aspekte der Adhärenz und die individuelle Situation des Patienten (persönliche, berufliche und psychische Faktoren) berücksichtigt. Sowohl die Substanzklassen als auch die verschiedenen Substanzen bzw. NRTI-Backbones weisen im Hinblick auf

Wirksamkeit, Resistenzprofil und Verträglichkeit zum Teil deutliche Unterschiede auf. Weder die Substanzklassen noch die verschiedenen Substanzen innerhalb einer Substanzklasse sind vollständig austauschbar – das bedeutet, dass sie nicht generell alternativ eingesetzt werden können.

Für die Umstellung vorbehandelter Patienten sind zusätzlich folgende Faktoren zu berücksichtigen:

- Art der Vorbehandlung (Verträglichkeit, unter Therapie entstandene Resistenzen)
- Umstellungsindikation (virologisches Versagen, Nebenwirkungen, Therapievereinfachung zur Adhärenzverbesserung)

Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnis

Die Definition des allgemeinen Stands der medizinischen Erkenntnis lässt sich aus der gültigen Rechtsprechung ableiten (Bundessozialgericht-Urteil: B 1 KR 4/98 R, 16. Juni 1999 [36]):

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

Synoptische Evidenz-Übersicht

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, Health Technology Assessment (HTA)-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Behandlung der HIV-1-Infektion von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2007-2013 eingeschränkt und die Recherche am 20. Februar 2013 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library, NHS CRD-Datenbanken, MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC und TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen.

Die Recherche ergab nach Entfernung von Dubletten und Ausschluss nicht relevanter Treffer 199 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 15 Quellen (Reviews und Leitlinien) in die Evidenz-Übersicht eingeschlossen. Nach Einreichung des G-BA Antrags zur Beratung wurden die Leitlinien aktualisiert.

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

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

Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Klinische Evidenz (Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte)

Tabelle 3-3: Synoptische Evidenz-Übersicht

Referenz	Beschreibung/ Zusammenfassung
<p>Croxtall JD, Keam SJ. Raltegravir: a review of its use in the management of HIV infection in treatment-experienced patients. <i>Drugs</i>. 2009; 69(8):1059-75 [37]</p>	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Review über die pharmakologischen Eigenschaften von Raltegravir und seine klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit bei vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten mit Resistenzen gegenüber anderen antiretroviralen Substanzen. <p>Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <ul style="list-style-type: none"> Raltegravir ist ein Integrase-Inhibitor, der die Insertion der HIV-1 cDNA in das Wirtszellgenom verhindert. <p>Therapeutische Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die klinischen Daten entstammen aus zwei Phase III-Studien mit ART-vorbehandelten Patienten mit virologischen Versagen (>1.000 HIV-1 Kopien/mL) unter ART sowie dokumentierter phänotypischer oder genotypischer Resistenz gegen mindestens einen Wirkstoff der drei zugelassenen Substanzklassen (NRTI, NNRTI, PI). Der Anteil der Patienten, die nach 16 Wochen unter der Nachweisgrenze von 400 HIV-1 Kopien/mL lagen, war in der Raltegravir+OBT-Gruppe signifikant größer als in der Placebo+OBT-Gruppe (78% vs. 42%). Auch die Nachweisgrenze von <50 HIV-1 Kopien/mL wurde bei signifikant mehr Raltegravir-Patienten erreicht (62% vs. 35%). Die Wirksamkeit von Raltegravir gegenüber Placebo blieb auch nach 48 Wochen erhalten (<400 Kopien/mL 72% vs. 37%; <50 Kopien/mL: 62% vs. 33%). Die CD4-Zellzahl stieg von Baseline (102-140 Zellen/mm³) durchschnittlich um 83-86 Zellen/mm³ bei Behandlung mit Raltegravir+OBT im Vergleich zu 31-40 Zellen/mm³ bei Placebo+OBT. Der Anstieg blieb über 48 Wochen erhalten (109 Zellen/mm³ vs. 45 Zellen/mm³). <p>Schlussfolgerung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei vorbehandelten Patienten mit HIV-1 Infektion und Nachweis einer viralen Replikation verbessert die Zugabe von Raltegravir zu einer OBT das virologische und immunologische Ansprechen in Woche 16 und 48 in einem größeren Ausmaß als Placebo+OBT. Die Raltegravir-Therapie war gut verträglich mit einer ähnlichen Inzidenz von milden bis moderaten unerwünschten Ereignissen im Behandlungs- und Placebo-Arm. Die Einführung von Integrase-Inhibitoren erweitert die Optionen für vorbehandelte Patienten mit HIV-1 Infektionen und Resistenzen gegen mehrere Wirkstoffe.
<p>Curran A, Ribera E. From old to new nucleoside reverse transcriptase inhibitors: changes in body fat composition, metabolic parameters and mitochondrial</p>	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Review zu Originalpublikationen, in denen die Thymidin-Analoga Zidovudin (AZT) oder Stavudin (d4T), die mit Lipoatrophie in Verbindung gebracht werden, durch Tenofovir (TDF) oder Abacavir (ABC) ersetzt wurden und die Informationen über Körperfettverteilung, mitochondriale Funktionalität und/oder Plasma Lipidparameter enthalten. Auf die immunologische und virologische Wirksamkeit wird in dem Review nicht eingegangen. <p>Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten, die von einer Therapie mit Thymidin-Analoga zu ABC wechselten, stieg das Extremitätenfett signifikant an (+310 g). Auch bei einem Wechsel von d4T zu ABC oder AZT war ein signifikanter Unterschied in der Zunahme an

Referenz	Beschreibung/ Zusammenfassung
<p>toxicity after the switch from thymidine analogs to tenofovir or abacavir. Expert Opin Drug Saf. 2011;10(3):389-406 [38]</p>	<p>Extremitätenfett zwischen der ABC- und der AZT-Gruppe zu beobachten (Arme: AZT +17%, ABC +38%; Beine: AZT +7%, ABC +15%). Ein Wechsel der Therapie von d4T zu TDF führte in verschiedenen Studien zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu signifikanten Anstiegen sowohl des Extremitätenfetts als auch des Gesamtfetts. Vergleiche zwischen der ABC- und der TDF-Therapie zeigten keine signifikanten Unterschiede.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Messung der mitochondrialen Toxizität durch Aktivitätsbestimmung der mitochondrialen enzymatischen Komplexe oder der Bestimmung des Verhältnisses der mitochondrialen zur nukleären DNA (mtDNA:nDNA) und des Laktat-Levels zeigte bei einem Wechsel zu ABC keine signifikanten Unterschiede. Bei einem Wechsel zu TDF wurden z. T. signifikante Änderungen des mtDNA:nDNA Verhältnisses und Verbesserungen des Laktat-Levels beobachtet (mtDNA:nDNA +1,06; Laktat -0,45). • Das Lipidprofil zeigte keine signifikanten Veränderungen nach einem Wechsel der Therapie mit Thymidin-Analoga zu ABC. Ein Wechsel zu TDF zeigte jedoch signifikante Verbesserungen, vor allem durch die Senkung der Triglyzeride, des Gesamtcholesterols und des LDL. Der Vergleich zwischen einem Wechsel zu ABC und einem Wechsel zu TDF zeigten ein günstigeres Lipidprofil für die TDF-Gruppe. <p>Zusammenfassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Wechsel von einer Behandlung mit Thymidin-Analoga zu TDF oder ABC führt zu einer fortschreitenden Verbesserung der peripheren Lipoatrophie. Beide Wirkstoffe führen zu einem Anstieg des Fettanteils in den Extremitäten. Bei einem Wechsel zu TDF kann zusätzlich noch das Lipidprofil verbessert werden.
<p>Deeks ED, Perry CM. Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Atripla®): a review of its use in the management of HIV infection. Drugs. 2010;70(17):2315-38 [39]</p>	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Review über relevante Daten zur Verwendung der Wirkstoffkombination Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil bei virologisch supprimierten vorbehandelten Patienten. <p>Pharmakodynamische Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz, ein NNRTI, ist ein nicht-kompetitiver Inhibitor der HIV-1 Reversen Transkriptase. Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat sind NRTI, die nach der Umwandlung in aktive Metaboliten als kompetitive Inhibitoren der Reversen Transkriptase von HIV-1 wirken und zum Abbruch der viralen DNA-Kette führen. <p>Therapeutische Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Daten für die Wirksamkeit der Dreifachkombination mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil in der Behandlung der HIV-1 Infektion in virologisch supprimierten, antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen wurden mehreren großen Studien entnommen, einschließlich drei randomisierten offenen Studien und zwei nicht-vergleichenden Studien (COMET und ADONE). Die Studien bewerten die Wirksamkeit nach Umstellung der Patienten auf das einmal tägliche Single-Tablet-Regime Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil oder auf Efavirenz in Kombination mit der Fixkombination Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil im Vergleich zum Verbleib im ursprünglichen antiretroviralen Regime. • Der Wechsel zur Wirkstoffkombination Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil ist gegenüber dem Verbleib im ursprünglichen komplexeren antiretrovirales Regime virologisch nicht unterlegen (Anteil Patienten mit einem HIV-1 RNA-Level von <200 Kopien/mL oder <50 Kopien/mL zu Woche 48). Auch in der COMET-Studie wurde nach 24 Wochen der Level von <400 HIV-Kopien/mL nach einem Wechsel zur einmal täglichen fixen Dosierung mit Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil + Efavirenz aufrechterhalten. • Zwischen den Behandlungsgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung der CD4-Zellzahl zu Baseline. • Langzeitdaten unterstützen die vergleichbaren Ergebnisse zwischen den

Referenz	Beschreibung/ Zusammenfassung
	<p>Behandlungsgruppen in Bezug auf den HIV-1 RNA-Level von <50 Kopien/mL und die CD4-Zellzahl.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Wechsel auf die Dreifachkombination war wirksam in Bezug auf die Aufrechterhaltung oder Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HR-QOL). Die Therapieadhärenz wurde aufrechterhalten oder verbessert. Die Patienten bevorzugten die Wirkstoffkombination Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat gegenüber dem vorherigen komplexeren Behandlungsregime. <p>Schlussfolgerung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Wechsel zu einer einmal täglichen Dreifachkombinations-Therapie mit Efavirenz, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil ist wirksam in der Aufrechterhaltung der virologischen Suppression bei vorbehandelten Patienten mit HIV-1 Infektion, die bereits in ihrem derzeitigen antiretrovirales Regime virologisch supprimiert sind. Der Therapiewechsel ist gut verträglich. • Die Therapieadhärenz wurde durch den Wechsel beibehalten oder verbessert.
<p>McKeage K et al. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. <i>Drugs</i>. 2009;69(4):477-503 [40]</p>	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Review über pharmakologische Eigenschaften, therapeutische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Darunavir. <p>Pharmakologische Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darunavir ist ein oraler HIV-1 PI. In vitro Studien zeigen größere Wirksamkeit als Saquinavir, Amprenavir, Nelfinavir, Indinavir, Lopinavir und Ritonavir. • In vorbehandelten Patienten wurde Darunavir-Resistenz erst nach Auftreten von mindestens drei Darunavir-Resistenzassoziierten Mutationen (7-9% Prävalenz) zusammen mit einer Vielzahl von PI-Resistenzassoziierten Mutationen beobachtet (POWER-Studien). Die TITAN-Studie fand in vorbehandelten Patienten mit virologischem Versagen eine bessere Wirksamkeit von Darunavir/r im Vergleich zu Lopinavir/r. <p>Therapeutische Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • POWER-Studien (vorbehandelte Patienten): Zu allen Zeitpunkten wiesen Darunavir behandelte Patienten eine erhöhte Viruslast-Reduktion im Vergleich zu anderen PI auf. • TITAN-Studien (vorbehandelte Patienten): Signifikant bessere Wirksamkeit (Anzahl Patienten mit <400 HIV-1 RNA Kopien/mL) von Darunavir/r im Vergleich zu Lopinavir/r zu Woche 48 und 96. <p>Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In klinischen Studien war Darunavir generell gut verträglich, die meisten unerwünschten Ereignisse waren von moderater oder milder Intensität. Unter Darunavir/r wurden weniger Ereignisse von Durchfall und Anstieg von Triglyzeriden und Cholesterin beobachtet als unter Lopinavir/r oder anderen PI. Zusätzlich wurden weniger Behandlungsabbrüche unter Darunavir/r als unter Lopinavir/r beobachtet.
<p>Perry CM. Maraviroc: a review of its use in the management of CCR5-tropic HIV-1 infection. <i>Drugs</i>. 2010;70(9):1189-213 [41]</p>	<p>Einleitung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Review über die pharmakologischen Eigenschaften, die therapeutische Wirksamkeit, Verträglichkeit, Dosis und Einnahme sowie die Rolle von Maraviroc in der Behandlung der HIV-1 Infektion mit CCR5-tropen Viren. <p>Pharmakologische Eigenschaften:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im frühen Stadium einer HIV-1 Infektion ist die Membranfusion zwischen Virus und Wirtszelle bei der Mehrzahl der Patienten (ca. 80%) abhängig von dem Chemokinrezeptor CCR5. Maraviroc bindet CCR5 nicht-kompetitiv und inhibiert die Virus-Replikation. Im späteren Verlauf der Krankheit wird der CCR5-abhängige

Referenz	Beschreibung/ Zusammenfassung
	<p>Eintrittsweg häufig von dem CXCR4-abhängigen Zelleintrittsweg verdrängt (ca. 60% der Patienten). Maraviroc ist gegen CXCR4-trope Viren in-effektiv. Es ist daher essentiell, vor Behandlung den Zelleintrittsweg (CCR5- oder CXCR4-Tropismus) zu bestimmen.</p> <ul style="list-style-type: none"> Kreuzresistenzen zwischen Maraviroc und Enfuvirtid werden als unwahrscheinlich eingestuft. In vitro blieben Maraviroc resistente HIV-1 Isolate sensitiv gegen Enfuvirtid und Saquinavir. Maraviroc-Versagen kann durch unentdeckte Vorkommen von CXCR4-tropen Viren bedingt werden. <p>Therapeutische Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> MOTIVATE-Studien (vorbehandelte Patienten): Maraviroc in Kombination mit einer optimierten Hintergrundtherapie (optimized background therapy, OBT) reduzierte die Plasma HIV-1 RNA Konzentration signifikant mehr als Placebo in Kombination mit einer OBT (48 Wochen, Differenz Maraviroc-Placebo -1,05 log₁₀ HIV-1 RNA Kopien/mL [-1,33,-0,78; 97,5% Konfidenzintervall]). Weiterhin hatte die Maraviroc Gruppe signifikant höhere CD4+ Zellzahlen (48 Wochen, Differenz Maraviroc-Placebo 63 Zellen/μL) und mehr Patienten mit nicht nachweisbarer Plasma HIV-1 RNA (48 Wochen, 56 vs. 22 <400 Kopien/mL; 46 vs. 17 <50 Kopien/mL). Qualitativ gleichwertige Daten wurden in der Nachbeobachtung nach 96 Wochen Studiendauer erhoben. <p>Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> MOTIVATE-Studien (vorbehandelte Patienten): Generell wurde Maraviroc nach 48 und 96 Wochen gut vertragen. Es wurden keine bedeutenden Unterschiede gegenüber Placebo (OBT) beobachtet.
<p>Cruciani M et al. Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010;Issue 1. Art. No.: CD008270 [42]</p>	<p>Protokoll eines geplanten Reviews der Cochrane Collaboration.</p> <p>Zur Verbesserung der Therapieadhärenz ist es sinnvoll, die Anzahl der einzunehmenden Tabletten zu minimieren und die Einnahmezeitpunkte zu reduzieren. In Patienten mit geringer Viruslast kann es daher sinnvoll sein, die Therapie zu vereinfachen.</p> <p>Im Rahmen einer Meta-Analyse wurde eine höhere Rate virologischen Versagens nach einem Wechsel zu einer Triple-NRTI Behandlung im Vergleich zur Beibehaltung einer PI-basierten Therapie gefunden. Eine Triple-NRTI Behandlung hat allerdings einige potenzielle Vorteile gegenüber einer PI-basierten Therapie (weniger Substanz-Interaktionen, weniger einzunehmende Tabletten, Fixkombinationen etc.).</p> <p>Die Cochrane Collaboration beabsichtigt daher einen Review von kontrollierten Studien durchzuführen, um die Frage zu beantworten, ob ein Wechsel zu einer Triple-NNRTI Therapie ähnliche Wirksamkeit und Verträglichkeit aufweist wie eine weitergeführte PI-basierte Behandlung.</p>
<p>Cruciani M et al. Abacavir versus other nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone therapies for treatment of HIV infection (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;Issue 11. Art. No.: CD009390 [43]</p>	<p>Protokoll eines geplanten Reviews der Cochrane Collaboration.</p> <p>Zurzeit besteht Unklarheit in Bezug auf den biologischen Mechanismus, der der Erhöhung des kardiovaskulären Risikos von Abacavir zugrunde liegt. Es wurden allerdings einige kontrollierte Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Abacavir durchgeführt. Eine Zusammenfassung der vorliegenden Ergebnisse ist notwendig, um die Sicherheit einer Abacavir-Therapie besser beurteilen zu können.</p> <p>Die Cochrane Collaboration beabsichtigt daher einen Review von kontrollierten Studien durchzuführen, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer antiretroviralen Therapie mit und ohne Abacavir zu vergleichen.</p>

Referenz	Beschreibung/ Zusammenfassung
	/r=geboostert mit Ritonavir; ABC=Abacavir; ART=Antiretrovirale Therapie; AZT=Zidovudin (Azidothymidin); CCR5=chemokine receptor type 5; cDNA=complementary DNA; CD4=Cluster of Differentiation 4 (Zelloberflächenantigen); CXCR4=chemokine receptor type 4; CYP3A/CYP3A4=Cytochrom P450, Family 3, subfamily A; d4T=Stavudin; DNA=Desoxyribonukleinsäure; HIV=Humanes Immundefizienz-Virus; LDL=Low-density Lipoprotein; mtDNA=mitochondriale DNA; nDNA=nukleäre DNA; NNRTI=nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI=nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI=Proteaseinhibitor; OBT=optimierte Hintergrundtherapie; RNA=Ribonukleinsäure; TDF=Tenofoviridisoproxilfumarat

Zusammenfassung: Klinische Evidenz (Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte)

Es gibt zwar eine Vielzahl von RCT zu verschiedenen antiretroviralen Substanzen und Regimen zur Umstellung vorbehandelter Patienten, nicht jedoch Meta-Analysen oder systematische Reviews. Vor diesem Hintergrund wurde auch auf Reviews zu Einzelsubstanzen zurückgegriffen.

Ein substanzspezifischer Therapiestandard für die Umstellung vorbehandelter Patienten existiert nicht. Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich individualisiert an der Umstellungsindikation (Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Therapievereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren – das führt zu einer erheblichen Varianz an möglichen Kombinationen, die patientenindividuell ausgewählt und eingesetzt werden.

Leitlinien

Eine Umstellung der antiretroviralen Therapie bei vorbehandelten Patienten kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentiellen Interaktionen notwendig werden. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime sind virologische Versagen mittlerweile selten, die Hauptgründe für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen und Adhärenzprobleme [44, 45].

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

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

Bei der Zusammenfassung der Leitlinienempfehlungen wird entsprechend der geplanten Erweiterung des Anwendungsgebiets vornehmlich auf die Darstellung der Empfehlung zur Umstellung supprimierter Patienten eingegangen.

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

Land Referenz	Empfehlungen zur Therapie-Umstellung
Deutschland/ Österreich (2012) Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. Deutsche AIDS- Gesellschaft (DAIG) [46]	Umstellung supprimierter Patienten k.A.
Niederlande (2013) Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB) [47]	Siehe: Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents des DHHS (2013) [48, 49]
USA (2012) Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel (IAS- USA). Thompson MA et al. [50]	Umstellung supprimierter Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Zur Verminderung von Toxizität, Verbesserung von Adhärenz und Verträglichkeit und Vermeidung von Wechselwirkungen können bei virologisch supprimierten Patienten eine oder mehrere Substanzen des Regimes umgestellt werden. Die Umstellung einzelner Substanzen bei virologisch supprimierten Patienten ist bei akuter oder chronischer Toxizität möglich, solange die Wirksamkeit des Regimes erhalten bleibt. • Zahlreiche Strategien zur Vereinfachung von Regimen bei virologisch supprimierten Patienten wurden untersucht. Eine Verringerung der Tablettenzahl durch den Einsatz von Fixkombinationen oder eine Verringerung der Dosisfrequenz wurden erfolgreich zur Verbesserung oder zum Erhalt der Adhärenz eingesetzt, und eine Meta-Analyse zeigte eine verbesserte Adhärenz bei QD- im Vergleich zu BID-Regimen.
USA (2013) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services 2013. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (DHHS). [48, 49]	Umstellung supprimierter Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Eine Therapievereinfachung kann im weitesten Sinne als eine Änderung der bestehenden wirksamen Therapie definiert werden, die zum Ziel hat, Tablettenzahl und Dosierungsfrequenz zu reduzieren, die Verträglichkeit zu verbessern oder spezifische Anforderungen hinsichtlich Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme zu vermindern. • Für Regime, die zur Therapievereinfachung eingesetzt werden, sollte grundsätzlich eine hohe Wirksamkeit bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten nachgewiesen worden sein, oder es sollte für den Patienten anhand seiner individuellen Vorbehandlung und seines Resistenzprofils eine hohe Wirksamkeit vorhergesagt werden können. • Umstellungen innerhalb der Substanzklasse (within-class) bieten den Vorteil, dass Patienten gegenüber bisher nicht eingesetzten Substanzklassen nicht exponiert werden, und diese für zukünftige Regime bewahrt werden. Bei Umstellungen innerhalb einer Substanzklasse werden im Allgemeinen eingesetzt: Neuere Substanzen, Koformulierungen oder Formulierungen, die mit einer geringeren Tablettenzahl oder einer niedrigeren Dosisfrequenz einhergehen oder die Wahrscheinlichkeit von Toxizitäten vermindern. • Eine übliche Umstellung außerhalb der Substanzklasse (out-of-class) zur Therapievereinfachung beinhaltet den Wechsel von einem PI-basierten auf ein NNRTI-basiertes Regime. • Neuere Substanzen, die an unterschiedlichen Stellen des HIV-Replikationszyklus eingreifen, wie beispielsweise der Integrase-Inhibitor (INI) Raltegravir (RAL) und der CCR5-Antagonist Maraviroc (MVC), bieten

Land Referenz	Empfehlungen zur Therapie-Umstellung
	ebenfalls mögliche Kandidaten für eine Umstellung außerhalb der Substanzklasse, insbesondere bei Patienten mit Resistenzen gegenüber älteren antiretroviralen Substanzen.
USA (2013) Antiretroviral therapy. New York State Department of Health [51]	Umstellung supprimierter Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Behandler sollten eine erfolgreiche initiale ART umstellen, wenn die Adhärenz des Patienten bei der Fortsetzung des bestehenden Regimes gefährdet wird. • Wenn ein antiretrovirales Regime aufgrund von Toxizitäten umgestellt werden soll, sollte die Viruslast maximal supprimiert sein. • Wurde maximale Virussuppression erreicht, sollte der Kliniker die Substanz, die zu Nebenwirkungen geführt hat, ersetzen. • Vor der Umstellung eines erfolgreichen Regimes sollte der Kliniker die Ergebnisse vorangegangener Resistenztests überprüfen.
Australien (2013) HHS Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents with Australian commentary. Australasian Society for HIV Medicine (ASHM) [52]	Siehe: Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents des DHHS (2013) [48, 49]
Großbritannien (2012) British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2014. Williams I et al. [53]	Umstellung supprimierter Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Bei supprimierten Patienten sollten die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile, Arzneimittelwechselwirkungen und Resistenzmuster vor der Umstellung einer der antiretroviralen Komponenten berücksichtigt werden. • Patienten mit NRTI-Resistenzmutationen sollten nicht von einem Ritonavir-geboosterten PI auf ein NNRTI- oder INI-basiertes Regime umgestellt werden. • Bei virologisch supprimierten Patienten empfehlen wir die Fortführung einer Standardkombinations-ART als Erhaltungstherapie.
Italien (2012) Linee Guida Italiana. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (S.I.M.I.T.) [54]	Umstellung supprimierter Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Die Optimierung der antiretroviralen Therapie bei einem Patienten mit dauerhafter viraler Suppression indiziert die besten Strategien zur Therapieumstellung mit unterschiedlichem Zweck und einer unterschiedlichen Rationale, aber gemeinsamen Prinzipien. Die wichtigsten anerkannten Strategien sind: <ol style="list-style-type: none"> 1. Reduktion der Zahl der antiretroviralen Substanzen (Vereinfachung des Behandlungsschemas); 2. Reduktion der täglichen Dosen und Tablettenzahl, aber immer noch eine antiretrovirale Dreifachtherapie (Vereinfachung des Managements); 3. Andere Strategien zur Umstellung einer Dreifachkombination, die nicht in den oben angeführten Bedingungen enthalten sind.
Europa (2013) Guidelines Version 7.0. European Aids Clinical Society (EACS) [55]	Umstellung supprimierter Patienten <ul style="list-style-type: none"> • Ein geboostertes PI sollte nur dann zur Vereinfachung, Vermeidung oder Verbesserung metabolischer Anomalien oder Erleichterung der Adhärenz auf ungeboostertes Atazanavir, einen NNRTI oder Raltegravir umgestellt werden,

Land Referenz	Empfehlungen zur Therapie-Umstellung
	<p>wenn die volle Aktivität von zwei im Regime verbleibenden NRTI garantiert werden kann.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vereinfachung eines komplexen Regimes bei antiretroviral vorbehandelten Patienten: 1) Umstellung von Substanzen, die schwer zu verabreichen sind (Enfuvirtid) und/oder nur mäßig aktiv sind (NRTI im Falle einer multiplen NRTI-Resistenz) und/oder mäßig verträglich sind, und 2) Hinzunahme neuer, gut verträglicher, einfacherer und aktiver Substanz(en). • NRTI: Umstellung von BID- auf QD-Einnahme zur Vereinfachung, Vermeidung von Langzeit-Toxizität • Umstellung innerhalb einer Substanzklasse im Falle von Substanzspezifischen Nebenwirkungen • Umstellung eines PI/r auf einen NNRTI zur Vereinfachung, Vermeidung oder Verbesserung metabolischer Anomalien oder Erleichterung der Adhärenz. Nevirapin (NVP) hat ein vorteilhaftes metabolisches Profil. Efavirenz (EFV) hat den Vorteil des Vorliegens als Fixkombination (Atripla®) • Überprüfung der vollständigen antiretroviralen Vorgeschichte und verfügbaren Resistenztests • Vermeidung der Umstellung auf eine Substanz mit niedriger genetischer Barriere in Anwesenheit eines Backbones, das durch die Möglichkeit einer „archivierten“ Klassenresistenz gefährdet wird
<p>BHIVA=British HIV Association; BID=zweimal am Tag (bis in die); CCR5=Chemokine Receptor Type 5; (D)HHS=(Department of) Health and Human Services; EACS=European Aids Clinical Society; EFV=Efavirenz; IAS-USA=International Antiviral Society-USA; INI=Integrase-Inhibitor; k.A.=keine Angaben; MVC=Maraviroc; NVHB=Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren; NNRTI=nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI=nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP=Nevirapin; RAL=Raltegravir; PI=Proteaseinhibitor; QD=einmal am Tag (quaque die)</p> <p>Es gibt keine nationale Schweizer Therapieleitlinie.</p>	

Zusammenfassung: Leitlinien

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

Entsprechend der geplanten Erweiterung des Anwendungsgebiets wird im Folgenden vornehmlich auf die Empfehlungen zur Umstellung supprimierter Patienten eingegangen.

Zu folgenden Umstellungsempfehlungen supprimierter Patienten herrscht Konsensus:

- Die generellen Empfehlungen beinhalten die Beibehaltung einer Dreifachtherapie aus der Kombination von zwei NRTI mit einem dritten Partner – exemplarisch hier die Ausführungen in den Leitlinien der British HIV Association (BHIVA): „Bei virologisch supprimierten Patienten empfehlen wir die Fortführung einer Standardkombinations-Antiretrovirale Therapie (ART) als Erhaltungstherapie.“
- Aufgrund der besonderen Bedeutung der Adhärenz in der antiretroviralen Therapie stellt unzureichende Adhärenz eine Umstellungsindikation dar.
 - Zur Therapievereinfachung und Steigerung der Adhärenz kann auf Koformulierungen oder andere Dosierungen umgestellt werden, um Tablettenzahl und/oder Dosisfrequenz zu verringern.
- Das Nebenwirkungsprofil muss bei der Umstellung generell in Betracht gezogen werden; bei Nebenwirkungen soll die verursachende Substanz, bzw. die verursachenden Substanzen ausgetauscht werden.

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

Praktische Anwendung: Klinische Praxis in Deutschland

Die Betrachtung des gesamten Marktes aller antiretroviral behandelten Patienten zeigt, dass insgesamt >80% der Patienten mit einer Kombination aus zwei NRTI in Kombination mit einem 3. Partner behandelt werden (Quelle: IMS LRX-Tracker Q2-2013 [basierend auf GKV-Verordnungen]).

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

Zum einen wird die medizinisch notwendige Individualisierung der Therapie bei vorbehandelten Patienten sehr deutlich: Es gibt keinen einzigen substanzspezifischen Standard. Entsprechend der Leitlinien-Empfehlungen zeigt sich, dass die Kombination von zwei NRTI mit einem dritten Partner auch bei der Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten bevorzugt eingesetzt wird: Etwa zwei Drittel aller Patienten werden auf eine entsprechende Dreifachtherapie umgestellt. Dabei stellt FTC/TDF auch bei der Umstellung den präferierten NRTI-Backbone dar; bei den dritten Partnern werden hauptsächlich Substanzen aus der Klasse der PI, der NNRTI und der INI eingesetzt. Zu beachten ist hier, dass bei den dargestellten Daten alle vorgenommenen Umstellungen erfasst werden, d. h. auch die Umstellungen von weit(er) vorbehandelten Patienten mit teilweise multiplen Resistenz-assoziierten Mutationen.

Abweichungen von diesem Therapiestandard resultieren insbesondere bei den beschriebenen weit(er) vorbehandelten Patienten aus medizinischen Notwendigkeiten, die es erforderlich machen, auf weitere Therapievarianten zurückzugreifen: So werden bei insgesamt rund 17% der Patienten ein weiterer dritter Partner und/oder ein zusätzlicher NRTI zur klassischen

Dreifachtherapie hinzugefügt. Bei etwa 20% der Regime, die zur Umstellung eingesetzt werden, wurde von der Kombination aus NRTI und dritten Partner abgewichen. Bei etwa 18% wurde die Therapie aus dritten Partnern in verschiedenen Varianten zusammengestellt.

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

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

Therapieregime (Substanzklassenkombinationen)	Prozentuale Verteilung (Basis: Alle Patienten, die in Q2-2013 umgestellt wurden)
2 NRTI + Dritter Partner	63%
2 NRTI + >1 Dritter Partner	9%
3 NRTI + \geq 1 Dritter Partner	3%
1 NRTI + \geq 1 Dritter Partner	5%
NRTI-freie Therapien	18%
Kombination verschiedener NRTI	3%
Summe	100%
Quelle: IMS LRX-Tracker Q2-2013 (basierend auf GKV-Verordnungen)	

Hochrelevante Daten aus der klinischen Praxis zu frühen Umstellungen – konkret Umstellungen der Initialtherapie – liefert eine aktuelle Publikation der Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC), einer Kollaboration von Kohorten-Studien aus Europa und Nordamerika, die mit dem Ziel der Untersuchung der Prognose von Patienten unter Initialtherapie ins Leben gerufen wurde [56]. Insgesamt 21.801 Patienten mit einem Follow-Up von 28 Monaten (Median; [Interquartilsabstand (IQR) 14-45]; 55.941 Patientenjahre) wurden in die Analyse eingeschlossen. Insgesamt wechselten 8.786 (40%) Patienten während des Beobachtungszeitraums ihre Initialtherapie, 2.346 (11%) Patienten unterbrachen ihre Therapie und 427 (2,0%) Patienten verstarben. Von den Patienten, die ihre Initialtherapie veränderten, wechselten 4.983 (57%) Patienten innerhalb der Substanzklasse, bei 2.673 (30%) Patienten fand ein Wechsel der Substanzklasse statt, und 1.130 (13%) wechselten auf ein Nicht-Standard-Regime – insgesamt 7.656 (87%) der Patienten blieben damit auf einer Standard-Dreifachtherapie aus NRTI-Backbone und drittem Partner. Die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung lag bei 25% bezogen auf ein Jahr und 47% bezogen auf drei Jahre. Die Gründe für einen Therapiewechsel lagen bei 4.999 (23%) der Patienten vor: Der Hauptgrund waren Nebenwirkungen (40%), während virologisches Versagen selten war (8%).

Zusammenfassung: Klinische Praxis

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

Gesamt-Zusammenfassung

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis definiert sich aus der klinischen Evidenz, der konsentierten Befürwortung durch einschlägige Fachkreise (Leitlinien) und dem breiten klinischen Einsatz. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis in der antiretroviralen Therapie ist die Substanzklassen-Kombination aus zwei NRTI + drittem Partner.

- Klinische Evidenz: Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte: Der Standard-of-Care in der antiretroviralen Therapie ist eine Substanzklassen-Kombination aus zwei NRTI + drittem Partner. Es existiert eine breite Varianz verschiedener Substanz-Kombinationen, die den medizinischen Bedarf an unterschiedlichen Optionen sowohl hinsichtlich von verschiedenen Substanzen innerhalb einer Substanzklasse als auch hinsichtlich verschiedener Substanzklassen deutlich widerspiegeln.
- Leitlinien: Generell wird unterschieden zwischen der Umstellung supprimierter Patienten aufgrund von Nebenwirkungen oder zur Verbesserung der Adhärenz einerseits, und der Umstellung von Patienten mit virologischem Versagen andererseits. Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich an der Umstellungsindikation (Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Therapievereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren – das führt zu einer erheblichen Varianz an möglichen Kombinationen, die für die Therapiesequenzierung und Sicherstellung einer dauerhaften viralen Suppression unabdingbar sind. Bei der Umstellung supprimierter Patienten wird die Beibehaltung einer Dreifachtherapie aus der Kombination von zwei NRTI mit einem dritten Partner empfohlen. Bei Unverträglichkeiten sollte die verursachende Substanz möglichst innerhalb der Klasse ausgetauscht werden. Zur Verbesserung der Adhärenz sollte auf neuere Substanzen oder Formulierungen mit niedrigerer Tablettenzahl und/oder Dosisfrequenz umgestellt werden.
- Klinische Praxis: Der Therapiestandard ist insbesondere bei der frühen Umstellung vorbehandelter Patienten die Kombination von zwei NRTI mit einem dritten Partner (primär aus der Klasse der PI, der NNRTI und der INI) – ein substanzspezifischer Therapiestandard existiert nicht.

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

Die Zielsetzung einer antiretroviralen Therapie ist die dauerhafte virale Suppression. Um diese auch für Patienten mit Resistenzmutationen, Unverträglichkeiten oder Adhärenzproblemen lebenslang sicherzustellen, ist eine Bandbreite von verschiedenen Therapie-Alternativen zur Umstellung und Therapiesequenzierung zwingend notwendig. Unabhängig von der Umstellungsindikation sind somit sowohl unterschiedliche Substanz-Optionen innerhalb einer Substanzklasse als auch verschiedene Substanzklassen für eine dauerhaft erfolgreiche Therapie erforderlich. Vor diesem Hintergrund kann es nicht einen einzigen Therapiestandard geben. Dies wurde bestätigt durch den G-BA, der auf Basis dieser Tatsache im Verfahren 2013-B-017 Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) für die Patientenpopulation vorbehandelter

HIV-1-infizierter Patienten eine individuelle antiretrovirale Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat [57].

Entsprechend der Ausführungen und der Festlegung des G-BA im Verfahren 2013-B-064 ist für die Wirkstoffkombination FTC/RPV/TDF für die Patientenpopulation der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, somit folgende zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen [3]:

- Eine individuelle antiretrovirale Therapie. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Zur Vorbereitung des Antrags auf eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV durch den G-BA wurde im Februar 2013 eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien durchgeführt [58]. Nach Einreichung des G-BA Antrags zur Beratung wurden sowohl die Fachinformationen zu den einzelnen Substanzen wie auch die Leitlinien aktualisiert.

Die Überprüfung, welche der empfohlenen Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung für die Indikationen „Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind“ haben (Tabelle 3-2), erfolgte anhand der jeweiligen Fachinformationen auf der Internetseite der „Roten Liste“ (www.rote-liste.de).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- [1] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember 2013 - markierte Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1. 2013.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofovirdisoproxil. 2012. 05.07.2012.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-064. Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil zur Behandlung der HIV-Infektion bei antiretroviral vorbehandelten, virologisch supprimierten erwachsenen Patienten ohne virologisches Versagen in der Vorgeschichte. 2013. 28.08.2013.
- [4] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Februar. 2013.
- [5] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: April. 2013.
- [6] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Videx 125 mg/200 mg/250 mg/400 mg magensaftresistente Hartkapseln (Didanosin). Stand der Information: Juli. 2013.
- [7] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Mai. 2013.
- [8] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: April. 2013.
- [9] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Zerit 20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln (Stavudin). Stand der Information: Mai. 2013.
- [10] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juli. 2013.
- [11] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Mai. 2013.
- [12] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: August. 2013.
- [13] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: April. 2013.
- [14] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: April. 2013.
- [15] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Mai. 2013.
- [16] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: März. 2013.
- [17] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: April. 2013.
- [18] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: April. 2013.
- [19] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Mai. 2013.

- [20] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember. 2013.
- [21] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Mai. 2013.
- [22] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober. 2013.
- [23] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober. 2013.
- [24] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober. 2013.
- [25] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: Februar. 2013.
- [26] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Crixivan 200 mg/400 mg Hartkapseln (Indinavir). Stand der Information: Mai. 2013.
- [27] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Mai. 2013.
- [28] Roche Pharma AG. Fachinformation Viracept 250 mg Filmtabletten (Nelfinavir). Stand der Information: Juni. 2012.
- [29] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Februar. 2013.
- [30] Roche Pharma AG. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: Juli. 2013.
- [31] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: März. 2013.
- [32] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli. 2013.
- [33] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: September. 2013.
- [34] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: September. 2013.
- [35] Roche Pharma AG. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: April. 2010.
- [36] Bundessozialgericht. Urteil vom 16.6.1999 - B 1 KR 4/98 R, (1999).
- [37] Croxtall JD, Keam SJ. Raltegravir: a review of its use in the management of HIV infection in treatment-experienced patients. *Drugs*. 2009 May 29;69(8):1059-75.
- [38] Curran A, Ribera E. From old to new nucleoside reverse transcriptase inhibitors: changes in body fat composition, metabolic parameters and mitochondrial toxicity after the switch from thymidine analogs to tenofovir or abacavir. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 May;10(3):389-406.
- [39] Deeks ED, Perry CM. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Atripla[®]): a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2010 Dec 3;70(17):2315-38.
- [40] McKeage K, Perry CM, Keam SJ. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs*. 2009;69(4):477-503.
- [41] Perry CM. Maraviroc: a review of its use in the management of CCR5-tropic HIV-1 infection. *Drugs*. 2010 Jun 18;70(9):1189-213.

- [42] Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Parisi SG. Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010;Issue 1. Art.No.: CD008270. DOI: 10.1002/14651858.CD008270.
- [43] Cruciani M, Martí-Carvajal AJ, Mengoli C, Serpelloni G, Bovo C, Moyle G. Abacavir versus other nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone therapies for treatment of HIV infection (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011;Issue 11. Art. No.: CD009390. DOI: 10.1002/14651858.CD009390.
- [44] 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. In: Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Oral #0312: Journal of the International AIDS Society; 2012.
- [45] 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. In: Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection: Journal of the International AIDS Society; 2012.
- [46] Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 04_2012.2 vom 22. Februar. 2012. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf> (aufgerufen am: 02.09.2013).
- [47] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB). Richtlijn HIV. 2.4. Richtlijn anti-retrovirale therapie bij voorbehandelde patiënten. 2013. URL: http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/2.4_Richtlijn_anti-retrovirale_therapie_bij_voorbehandelde_pati%C3%ABnten (aufgerufen am: 13.11.2013).
- [48] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2013. URL: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (aufgerufen am: 02.09.2013).
- [49] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Recommendation on Integrase Inhibitor Use in Antiretroviral Treatment-Naive HIV Infected Individuals from the HHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (October 30, 2013). 2013. URL: <http://aidsinfo.nih.gov/news/1392/hhs-panel-on-antiretroviral-guidelines-for-adults-and-adolescents-updates-recommendations-on-insti-based-regimens-for-art-naive-individuals> (aufgerufen am: 30.10.2013).
- [50] Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Jama*. 2012 Jul 25;308(4):387-402.
- [51] New York State Department of Health. Antiretroviral therapy. 2013. URL: <http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2013/03/antiretroviral-therapy-03-18-2013.pdf> (aufgerufen am: 02.09.2013).
- [52] Australasian Society for HIV Medicine (ASHM). 2013 Antiretroviral Guidelines (DHHS Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (February 12, 2013)) with Australian Commentary (nur online). 2013.

- URL: <http://arv.ashm.org.au/arv-guidelines/introduction-to-the-australian-commentary> (aufgerufen am: 02.09.2013).
- [53] Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013. All changed text is cast in yellow highlight.). HIV Med. 2014;15 Suppl 1:1-85.
- [54] Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (S.I.M.I.T.). Linee Guida Italiane. Utilizzo dei farmaci antiretrovirali e gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (versione breve). 2012.
- [55] European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 7.0. Oktober 2013. URL: <http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines Online 131014.pdf> (aufgerufen am: 13.11.2013).
- [56] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. Aids. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [57] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2013-B-017. Kombination Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild[®] assoziiert sind. 2013. 29.05.2013.
- [58] Gilead Sciences GmbH. Leitlinien- und Literaturrecherche zur Therapiesituation bei der Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber, bei denen HIV-1 keine bekannten Mutationen aufweist, die mit Resistenzen gegen einen der drei antiretroviralen Wirkstoffe von Stribild[®] assoziiert sind. 2013.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Kurzer Überblick über die Erkrankung

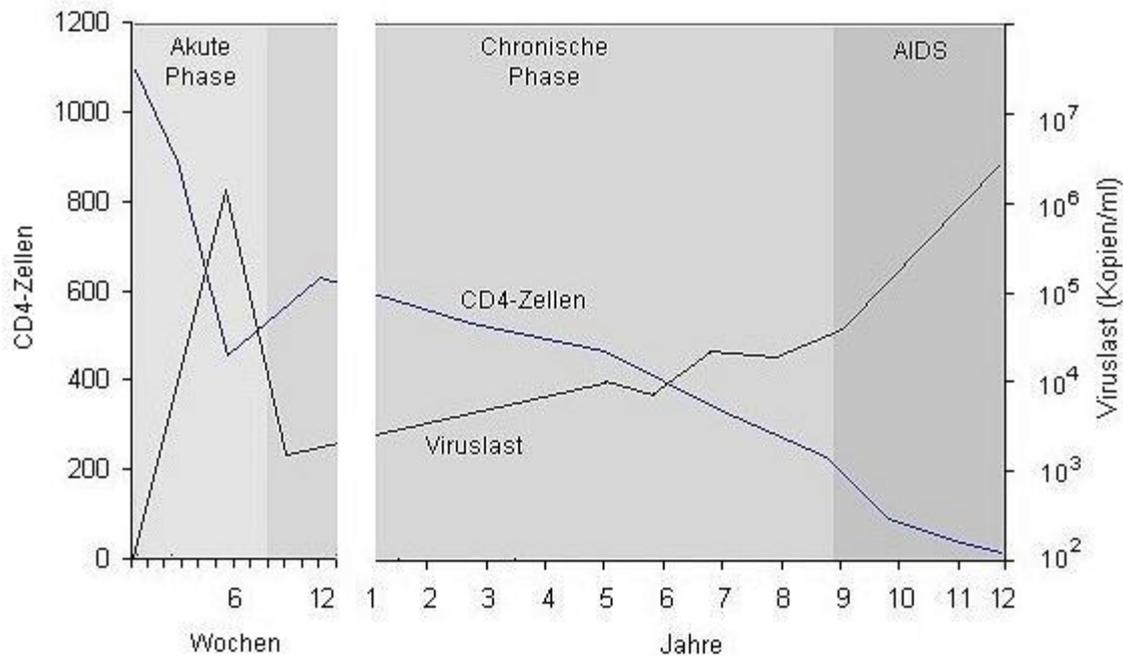
Das HI-Virus

HIV-1 ist ein Retrovirus und gehört zur Familie der Lentiviren. Es befällt primär Zellen des Immunsystems (u. a. Cluster of Differentiation 4 (CD4)-exprimierende Lymphozyten und T-Helferzellen, im Folgenden unter dem Begriff „CD4-Zellen“ zusammengefasst) und nutzt sie zu seiner Vermehrung: Nach dem Umschreiben der viralen Ribonukleinsäure (RNA) in provirale Desoxyribonukleinsäure (DNA) wird diese in das Wirtsgenom integriert und damit die persistierende Infektion implementiert. Die Zahl und die Funktionsfähigkeit der CD4-Zellen nimmt entsprechend im Verlauf der HIV-Infektion ab, was zu einer zunehmenden Schwächung des Immunsystems führt. Die Replikationsrate von HIV-1 ist extrem hoch (10^8 - 10^9 Viren/Tag), jedoch auch ausgesprochen fehlerträchtig. Die Folge ist eine ebenfalls hohe Mutationsrate, wodurch – neben replikationsinkompetenten Viren – eine Vielzahl von nah verwandten, aber doch genetisch unterschiedlichen Varianten bzw. „Quasispezies“ entsteht. Vor allem Medikamente üben einen Selektionsdruck auf bestimmte, in der Regel vorbestehende Virusmutanten aus [1], was zur Selektion und Replikation resistenter Mutanten führt.

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

Verlauf der HIV-Infektion

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



Quelle: Hoffmann und Rockstroh (2013) [1]

Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion bei Erwachsenen

Akute Phase

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

Tabelle 3-6: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression

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

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

Chronische Phase

- Asymptomatische Phase (Latenzphase) (Stadium A; Tabelle 3-7): Auf die akute Phase folgt eine Periode von durchschnittlich acht bis zehn Jahren, in denen die meisten Patienten klinisch asymptomatisch sind [3, 4]. 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 [5-7]. Die damit einhergehende permanente Hyperaktivierung des Immunsystems und die fortschreitende Verminderung der CD4-Zellen resultieren letztendlich in ersten klinischen Symptomen (siehe „Symptomatische Phase“) [4, 8, 9], aber auch unspezifische Erscheinungen wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Durchfälle oder Fieber.
- Symptomatische Phase (Stadium B; Tabelle 3-7): 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, z. B. Infektionen durch Bakterien (Listeriose), Viren (Herpes zoster, orale Leukoplakie), Pilze (Candidosen) oder Parasiten (bazilläre Angiomatose). Des Weiteren entwickeln die Patienten mitunter subfebrile Temperaturen, eine chronische Diarrhoe oder periphere Neuropathien. Bei Frauen werden zudem Entzündungen des kleinen Beckens mit Tuben- oder Ovarialabszessen sowie zervikale Dysplasien beobachtet (Tabelle 3-8).

Krankheitsphase (Aids) (Stadium C; Tabelle 3-7)

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 3-8). Untherapiert führen sie wie oben erwähnt nach individuell unterschiedlich langer Zeit – oft innerhalb eines Jahres [10, 11] – schließlich zum Tod.

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 3-7 und Tabelle 3-8). Grundsätzlich gilt, dass ein Patient bei Progression der Erkrankung neu klassifiziert wird, aber keine Rückstufung möglich ist [12].

Tabelle 3-7: Einteilung der HIV-Erkrankung bei Erwachsenen nach der CDC-Klassifikation von 1993

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

Quelle: S. 10 in [1]
* Zu den Aids-Erkrankungen bzw. Klinik siehe Tabelle 3-8

Tabelle 3-8: Klinische und Labor-Kategorisierung der CDC-Klassifikation

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

Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation		
A	B	C
		<ul style="list-style-type: none"> • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis-Pneumonie • Pneumonien, bakteriell rezidivierend (>2 innerhalb eines Jahres) • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting-Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv
Laborkategorien der CDC-Klassifikation		
I	II	III
Anzahl der Helferzellen/ μ L	Anzahl der Helferzellen/ μ L	Anzahl der Helferzellen/ μ L
≥ 500	200–499	<200

Quelle: [12, 13]

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Epidemiologie

HIV-Infektionen traten in Deutschland in den letzten zehn Jahren vorwiegend bei 25- bis 40-Jährigen auf [14]. Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (78,8%) häufiger als bei Frauen (19,4%; keine Angaben: 1,8%; Stand: 1. März 2012 [14]). Die geschätzte Zahl der HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt (klinisches AIDS <200 Zellen/ μ L) im Jahr 2012 liegt bei Männern bei ca. 87% und bei Frauen bei ca. 13% (Stand: Ende 2012 [15]).

Alter

Mit dem Alter sinkt die Fähigkeit des Immunsystems zur Regeneration, sodass das Risiko für rasche CD4-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation steigt (siehe [16] und darin zitierte Quellen). Dies zeigt sich bei einer unbehandelten HIV-Infektion z. B. anhand der Abhängigkeit des medianen Überlebens und der medianen Zeit bis zur Entwicklung von Aids vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion [17]:

Tabelle 3-9: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von Aids vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion

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

Das Alter des Patienten – vor allem beim Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen – stellt im Zweifel eine Indikation für den Beginn einer antiretroviralen Therapie dar [16].

Geschlecht

Geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen vor allem bezüglich der Viruslast, nicht jedoch hinsichtlich der CD4-Zellzahl oder der Krankheitsprogression [16, 18, 19]. Im Allgemeinen ist die Viruslast in Frauen um bis zu 41% niedriger als in Männern [20], dies allerdings in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl: Bei ≤ 50 CD4-Zellen/mm³ ist die Viruslast bei Frauen höher [18] und bei > 350 CD4-Zellen/mm³ niedriger als bei Männern [18, 21, 22]. Als Ursachen werden hormonelle Unterschiede (die durch Östrogen herunter regulierte Expression des Tumornekrose-Faktors- α unterdrückt die HIV-1-Expression) und Faktoren, die den CD4-Zellumsatz beeinflussen (siehe [18] und [21] und darin zitierte Quellen), diskutiert.

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

Therapieziele und Zielpopulation

Das generelle Ziel der Therapie ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung zu reduzieren. Nur eine hohe virologische Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie und eine dauerhafte Suppression der Viruslast auf < 50 HIV-RNA-Kopien/mL können Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern [16].

Der Therapiebeginn richtet sich primär nach dem immunologischen Status, sekundär sind weitere Faktoren wie beispielsweise Viruslast, Komorbiditäten oder Schwangerschaft zu berücksichtigen [16, 19, 23, 24].

Zudem sollte „ein frei und ohne Druck zustande gekommener Patientenwunsch nach einer antiretroviralen Therapie zum Schutz von Partnerinnen/Partnern als hinreichende Therapieindikation betrachtet werden, auch wenn keine der obigen individuellen Indikationskriterien erfüllt sind“ [16]: Dieser „Treatment as Prevention“-Ansatz beruht primär auf den Ergebnissen der randomisierten Studie HIV Prevention Trials Network 052 [25], in der gezeigt wurde, 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.

Insbesondere vor dem Hintergrund des frühen Therapiebeginns einerseits und dem „Treatment as Prevention“-Ansatz andererseits sind Verträglichkeit und Convenience der antiretroviralen Therapie besonders wichtig: Der HIV-Infizierte verspürt noch keinen Leidensdruck durch die Infektion und somit keine subjektive Notwendigkeit einer Behandlung – muss diese jedoch trotzdem konsequent einnehmen, um die Virusreplikation zu verhindern und die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden.

Eine Umstellung der antiretroviralen Therapie kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapien, Patientenwunsch oder potentiellen Interaktionen notwendig werden. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime ist virologisches Versagen mittlerweile selten, die Hauptgründe für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen und Adhärenzprobleme [26, 27]. Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich an dem Grund für den Wechsel (Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Verbesserung und Sicherstellung der Adhärenz durch Therapievereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren.

FTC/RPV/TDF wird zur Behandlung von Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Die erweiterte Zulassung für die Wirkstoffkombination FTC/RPV/TDF umfasst neben der Population der antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten auch die Population der antiretroviral vorbehandelten Patienten. Der Nutzen für die **antiretroviral nicht-vorbehandelte** Teilpopulation der Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, wurde mit G-BA Beschluss vom 5. Juli 2012 bereits festgestellt [28].

Entsprechend umfasst die für FTC/RPV/TDF relevante Teilpopulation im vorliegenden Dossier die Behandlung von **antiretroviral vorbehandelten** Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die

bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Vorhandene Behandlungsmöglichkeiten in der antiretroviralen Therapie

Durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie im Jahr 1996 hat sich die HIV-Infektion von einer tödlichen in eine chronische, allerdings nicht heilbare Infektion gewandelt, die lebenslang behandelt werden muss [29]. 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 „prä-HAART-Ära“ in der Regel zwischen zwei und vier Jahre, untherapiert verstarben die Patienten oft innerhalb nur eines Jahres [10, 11, 30]. Mit der Verfügbarkeit der antiretroviralen Kombinationstherapien lässt sich die Krankheitsprogression bis hin zu Aids oder Tod heute verhindern. Mit Erreichen der maximalen viralen Suppression kommt es in der Regel auch zu einer Erholung der CD4-Zellzahlen und Immunrestitution; die Lebenserwartung eines HIV-Infizierten ist heute fast normal [13]. Nach Einführung der ersten antiretroviralen Kombinationstherapie sank nicht nur die Inzidenz von Aids in Europa, sondern auch einige der opportunistischen Infektionen wurden kaum mehr beobachtet. Der deutliche Rückgang Aids-assoziiierter Todesfälle bis 2010 deutet auf einen breiten Zugang zur antiretroviralen Therapie hin [13].

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

Grundsätzlich ist in der antiretroviralen Therapie die Kombination verschiedener Substanzklassen zur Vermeidung der Entwicklung viraler Resistenzen essentiell, denn je nach Substanzklasse greifen antiretrovirale Substanzen an verschiedenen Stellen im viralen Replikationszyklus ein und verhindern so die Selektion resistenter Mutationen. Derzeit stehen die folgenden Substanzklassen für die antiretrovirale Therapie zur Verfügung – die Substanzen sind dabei teils nur für antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation zugelassen (siehe Tabelle 3-2):

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

2. NNRTI blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase nicht-kompetitiv, indem sie direkt an das Enzym binden. Durch die daraus resultierende Konformationsänderung wird die Funktionsfähigkeit der Reversen Transkriptase eingeschränkt.
3. PI blockieren das HIV-eigene Enzym Protease, wodurch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen.
4. INI blockieren das HIV-eigene Enzym Integrase und unterbinden so die Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom.
5. Entry-Inhibitoren verhindern den Eintritt des Virus in die CD4-Zelle:
 - CCR5-Antagonisten blockieren den CCR5-Korezeptor, der für den Eintritt des HI-Virus in die Zelle unabdingbar ist.
 - Fusions-Inhibitoren unterbinden die Fusion als letzten Schritt des Eintritts von HIV in die Zielzelle über die Blockade des viralen Transmembranproteins gp41.

Der Standard der antiretroviralen Therapie besteht aus der Kombination von zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI mit einer dritten Substanz entweder aus der Substanzklasse der NNRTI oder der PI/r oder der INI (dritter Partner) [16, 19, 23, 24, 31]. Dies gilt insbesondere für die antiretrovirale Initialtherapie, es sollte Leitlinien-gemäß jedoch auch bei der Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten, wann immer möglich, eine klassische Dreifachtherapie eingesetzt werden.

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

Neben der Wirksamkeit der antiretroviralen Substanzen ist gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinien [16] „[...] die zuverlässige Einnahme der Medikation wesentlich für den Therapieerfolg [...]. Die Auswahl der Medikamentenkombinationen soll sich an der Lebenssituation, den Koinfektionen, Komorbiditäten der Patienten und dem Nebenwirkungsprofil der Medikamente orientieren.“ Um eine nach heutigem Stand der Erkenntnis lebenslange, zuverlässige Einnahme der Medikation (Adhärenz) zu gewährleisten, sind bei der Wahl eines Regimes grundsätzlich folgende Faktoren zu beachten [16, 19]:

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

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 [32]. Zudem steigt mit ansteigender Viruslast auch das Risiko für die Transmission des Virus; hinzu kommt, dass eine antiretrovirale Therapie bei Vorliegen übertragener resistenter Viren von Anfang an komplizierter und im Zweifel auch teurer werden kann [19].

Die Herausforderungen im Hinblick auf die Adhärenz in der antiretroviralen Therapie sind groß, denn der für eine optimale virale Suppression notwendige Adhärenz-Grad ist mit >95% besonders hoch. Bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz führen zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischem Versagen [33-36], Resistenzen [37-39] und schließlich klinischer Progression zu Aids oder Tod [40].

Hinzu kommt, dass die Normalisierung der Lebenserwartung erfolgreich behandelter HIV-Infizierter zusammen mit dem in den Leitlinien empfohlenen frühen Therapiebeginn den Lebenszeitraum, in dem eine antiretrovirale Medikation eingenommen werden muss, verlängern. Mit der Verlängerung des Therapiezeitraums [41-43] nimmt sowohl die Bedeutung der dauerhaften Adhärenz als auch der Bedarf an verschiedenen antiretroviralen Substanzen und Substanzklassen deutlich zu.

Aus diesen Gründen stellt gemäß Leitlinien die Förderung der Adhärenz einen wichtigen Schwerpunkt in der Behandlung HIV-infizierter Patienten dar. Adhärenz wird durch verschiedene medikamentöse Faktoren wie Dosierungsfrequenz, Tablettenzahl sowie Kurz- oder Langzeittoxizität aber auch durch persönliche Faktoren, wie psychiatrische Erkrankungen, aktiven Drogengebrauch, Armut, niedrigen Bildungsstand oder Komorbiditäten beeinflusst. Umfragen unter Patienten haben gezeigt, dass Nebenwirkungen und die Komplexität des Regimes den größten Einfluss auf die Adhärenz haben [44-50]. Nebenwirkungen gehören mit einem Anteil von 19-25% nach wie vor zu den häufigsten Gründen für Therapieumstellungen und -abbrüche, aber auch für Nicht-Adhärenz [51]. Weitere wichtige Adhärenz-beeinflussende Faktoren sind die psychische Verfassung des Patienten und sein Verständnis um die Zusammenhänge zwischen Adhärenz und klinischer Progression. Dies gilt insbesondere vor dem Hintergrund eines frühen Therapiebeginns, bei dem das Bedrohungspotential der HIV-Infektion abstrakt bleibt. Der Patient fühlt sich eigentlich gesund und muss Medikamente einnehmen, die zum Teil mit Nebenwirkungen verbunden sind. Eine große Bedeutung zur Förderung der Adhärenz hat dabei vor allem die Information, Aufklärung und Unterstützung durch die Ärzte und die intensive Betreuung und Zusammenarbeit mit dem Patienten [16, 32] (siehe dazu auch [19] und einen Bericht zur HIV-Resistenztestung des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ des G-BA [52]).

Zu den in Leitlinien empfohlenen Strategien zur Adhärenzförderung gehören neben der Verbesserung der Verträglichkeit auch die Verringerung von Dosierungsfrequenz und Tablettenzahl. Letzteres dient neben der einfacheren Anwendung auch der Vermeidung von

Einnahmefehlern durch selektive Nicht-Adhärenz, und zwar unabhängig davon, ob diese durch bewusste Nicht-Einnahme bestimmter Tabletten (beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen), durch simples Vergessen (komplizierte Regime und Dosierungen: mehrere Tabletten, mehrmals täglich) oder durch Unwissenheit um die Bedeutung der Adhärenz verursacht wird. Die Vermeidung von selektiver Nicht-Adhärenz gehört nach Lehrbuch-Meinung zu den „Dingen, durch die die Compliance verbessert wird“ [1]: „Der Patient sollte wissen, dass die Therapie auf keinen Fall partiell reduziert werden darf („die großen Pillen habe ich letzten Monat weggelassen“). Dem tragen ebenso die klinischen Leitlinien mit ihren Empfehlungen zur Therapievereinfachung – beispielsweise durch Einsatz von Fixkombinationen – Rechnung [16, 19, 23, 24, 31, 53-58]. Darüber hinaus ist und bleibt die Individualisierung der Therapie, also ein möglichst auf die Lebensumstände des Patienten zugeschnittenes und mit ihm abgestimmtes Regime, von besonderer Bedeutung [59].

Neben der Adhärenz spielt auch die Persistenz, d. h. die Dauer, die ein Patient auf einer verschriebenen Therapie bleibt, eine wichtige Rolle: Eine geringe Persistenz ist mit höheren Risiken hinsichtlich eines virologischen Rebounds mit möglicher Resistenzbildung und konsekutiv einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität verbunden [60, 61]. Wichtige Faktoren für eine gute Persistenz stellen das Nebenwirkungsprofil und eine dauerhaft hohe Wirksamkeit der Therapie dar. Ebenso soll die Medikation so gestaltet sein, dass sie die Adhärenz fördert und das Risiko einer selektiven Nicht-Adhärenz minimiert.

Der therapeutische Standard ist die Kombination eines NRTI-Backbones mit einem dritten Partner. Sowohl bei dem Beginn einer antiretroviralen Therapie als auch bei einer Umstellung des Regimes muss beachtet werden, dass sich die Substanzklassen erheblich voneinander unterscheiden:

1. Wirkmechanismus und Resistenzprofil: NNRTI hemmen die virale Reverse Transkriptase, PI inhibieren die Protease und die INI die Integrase. CCR5-Antagonisten blockieren den für den Virus-Eintritt in die CD4-Zelle notwendigen CCR5-Korezeptor. Aufgrund der Unterschiede in den viralen Enzym-Targets ergeben sich vollständig unterschiedliche Resistenzprofile; es gibt keine Kreuzresistenzen zwischen den Klassen, so dass diese Substanzklassen im Rahmen einer Kombinationstherapie entsprechend sequentiell eingesetzt werden können. Für die Initialtherapie sind Resistenzen insofern relevant, als dass in Deutschland bei 10-12% der Patienten vor Beginn einer Therapie mit Primärresistenzen zu rechnen ist [62, 63]. Daher sollte vor Therapiebeginn und bei virologischem Therapieversagen eine genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte, bzw. ein Tropismustest erfolgen [16]. An dessen Ergebnis muss sich die Substanz(klassen)auswahl orientieren.
2. Nebenwirkungsprofil: Auch die Nebenwirkungsprofile zwischen den Klassen sind vollkommen verschieden – so sind beispielsweise gastrointestinale Nebenwirkungen unter geboosterten PI häufig [64-71], während es unter NNRTI häufiger zu Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen kommt [72-77]. Bei einer Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen, sollte das neue Regime dahingehend bestimmt werden, diese Nebenwirkungen zu vermeiden oder wenigstens zu reduzieren.

3. Metabolisierung: Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung 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.

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

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

- Art der Vorbehandlung (Verträglichkeit, unter Therapie entstandene Resistenzen)
- Umstellungsindikation (virologisches Versagen, Nebenwirkungen, Therapievereinfachung zur Adhärenzverbesserung)

Generell wird in den Leitlinien zwischen zwei Indikationen zur Umstellung unterschieden – zum einen die Umstellung supprimierter Patienten aufgrund von Nebenwirkungen oder zur Unterstützung bzw. Verbesserung der Adhärenz durch Therapievereinfachung und zum anderen die Umstellung von Patienten aufgrund von virologischem Versagen. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime tritt virologisches Versagen mittlerweile selten auf, die Hauptgründe für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen und Adhärenzprobleme [26, 27]. Diese Differenzierung ist relevant, weil ein vorbehandelter Patient, der unter seiner aktuellen Therapie effektiv virussupprimiert ist und keine Resistenz-assoziierten Mutationen aufweist, einem nicht-vorbehandelten Patienten funktionell gleichzustellen ist. Diese Patienten, die nur aufgrund von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen oder zur Therapievereinfachung und Sicherstellung der Adhärenz umgestellt werden, werden nach den gleichen Kriterien wie nicht-vorbehandelte Patienten behandelt: „Für Regime, die zur Therapievereinfachung eingesetzt werden, sollte grundsätzlich eine hohe Wirksamkeit bei antiretroviral nicht-vorbehandelten Patienten nachgewiesen worden sein, oder es sollte für den Patienten anhand seiner individuellen Vorbehandlung und seines Resistenzprofils eine hohe Wirksamkeit vorhergesagt werden können [19].“ Dies bedeutet auch, dass Daten von nicht-vorbehandelten Patienten auf antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Resistenz-assoziierte Mutationen übertragen werden können (und vice versa).

Die evidenzbasierten Leitlinien enthalten generelle Hinweise für die Umstellung von antiretroviral vorbehandelten Patienten, auf deren Basis das alternative Therapieregime zusammengestellt werden sollte. Bei der Umstellung supprimierter Patienten wird die Beibehaltung einer Dreifachtherapie aus der Kombination von zwei NRTI mit einem dritten Partner empfohlen (BHIVA-Leitlinien [31]): „Bei virologisch supprimierten Patienten empfehlen wir die Fortführung einer Standardkombinations-ART als Erhaltungstherapie“. Bei Unverträglichkeiten sollte die verursachende Substanz möglichst innerhalb der Klasse ausgetauscht werden. Zur Verbesserung der Adhärenz sollte auf neuere Substanzen oder Formulierungen mit niedrigerer Tablettenzahl und/oder Dosisfrequenz umgestellt werden.

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

Therapeutischer Bedarf

Zusammenfassend sind derzeit in Deutschland 29 Arzneimittel (Einzelsubstanzen, Fixkombinationen oder Single-Tablet-Regime (STR)) aus fünf verschiedenen Substanzklassen für die antiretrovirale Therapie für die Behandlung vorbehandelter HIV-1-infizierter Patienten zugelassen (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: In Deutschland für die antiretrovirale Therapie vorbehandelter Patienten zugelassene Arzneimittel¹

Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-inhibitoren (PI)	Integrase-Inhibitoren (INI)	Entry-Inhibitoren
Abacavir (Ziagen [®]) [78]	Efavirenz (Sustiva [®]) [75]	Atazanavir (Reyataz [®])* [70]	Raltegravir (Isentress [®]) [79]	Maraviroc (Celsentri [®]) [80]
Abacavir/ Lamivudin (Kivexa [®]) [81]	Etravirin (Intelence [®]) [74]	Darunavir (Prezista [®])* [67-69]		Enfuvirtid (Fuzeon [®]) [82]
Didanosin (Videx [®]) [83]	Nevirapin (Viramune [®]) [76]	Fosamprenavir (Telzir [®])* [71]		
Emtricitabin (Emtriva [®]) [84]	Nevirapin (Viramune [®] Retard) [77]	Lopinavir/ Ritonavir (Kaletra [®]) [66]		
Lamivudin (Epivir [®]) [85]		Nelfinavir (Viracept [®]) [86]**		
Stavudin (Zerit [®]) [87]		Ritonavir (Norvir [®] *** [88]		
Tenofoviridisoproxil (Viread [®]) [89]		Saquinavir (Invirase [®])* [65]		
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin (Truvada [®]) [90]		Tipranavir (Aptivus [®])* [64]		

¹ Die einzige Ausnahme stellt Indinavir dar; Indinavir (IDV) ist heute aufgrund der relativ schlechten Wirksamkeit und hohen Toxizität der Substanz als obsolet anzusehen. In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien wird IDV explizit nicht empfohlen („Aufgrund einer ungenügenden virologischen Wirksamkeit und erheblicher diätetischer Restriktionen sowie einer hohen Toxizität (insbes. Nephrolithiasis) wird IDV nicht empfohlen.“ [16] Aus diesem Grund wird in dem vorliegenden Dossier nicht weiter auf Indinavir eingegangen.

Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Protease-inhibitoren (PI)	Integrase-Inhibitoren (INI)	Entry-Inhibitoren
Zidovudin (Retrovir [®]) [91]				
Zidovudin/ Lamivudin (Combivir [®]) [92]				
Zidovudin/ Lamivudin/ Abacavir (Trizivir [®]) [93]				
Substanzklassen: Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) + Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)				
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/ Rilpivirin (Eviplera [®])* ** [73]				
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/ Efavirenz (Atripla [®]) [94]				
Substanzklassen: Integrase-Inhibitoren (INI) + Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Stribild [®]) [95]				
* zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir [®]) [88] ** zugelassen, aber nicht mehr verfügbar *** Einsatz ausschließlich als pharmakologischer Booster **** zugelassen nur bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL				

Allerdings reduziert sich die vermeintliche Breite an verfügbaren Optionen (Tabelle 3-10) in der klinischen Praxis deutlich: Zum einen werden eine ganze Reihe der grundsätzlich zugelassenen Substanzen heute aufgrund von unzureichender Wirksamkeit und/oder einem ungünstigen Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil nicht mehr eingesetzt und sind als obsolet zu betrachten (zum Beispiel Stavudin [d4T], Indinavir [IDV], Zidovudin [AZT]). Zum anderen werden die NRTI-Backbones aufgrund der Adhärenz-Verbesserung grundsätzlich als Fixkombinationen eingesetzt (zum Beispiel Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil [FTC/TDF]), desgleichen wird Nevirapin (NVP) aufgrund der einmal täglichen Gabe nunmehr fast vollständig in der Retard-Formulierung gegeben. Ritonavir findet ausschließlich als pharmakokinetischer Booster Anwendung. Tipranavir ist nur zugelassen bei mehrfach antiretroviral vorbehandelten HIV-Infizierten mit Viren, die gegen mehrere PI resistent sind, und sollte nur dann angewendet werden, wenn es keine anderen therapeutischen Optionen mehr gibt. Enfuvirtid ist ausschließlich durch subkutane Injektion anzuwenden und wird in der klinischen Praxis entsprechend nur bei Patienten eingesetzt, die keine anderen Optionen mehr haben.

Unter Berücksichtigung der genannten Faktoren zeigen sich die derzeit tatsächlich in Betracht kommenden 17 Arzneimittel-Optionen (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Zugelassene Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie bei vorbehandelten Patienten – aktuelle Verordnungspraxis

Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Proteaseinhibitoren (PI)	Integrase-Inhibitoren (INI)	Entry-Inhibitoren
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin (Truvada®) [90]	Efavirenz (Sustiva®) [75]	Atazanavir (Reyataz®)* [70]	Raltegravir (Isentress®) [79]	Maraviroc (Celsentri®) [80]
Abacavir/ Lamivudin (Kivexa®) [81]	Etravirin (Intelence®) [74]	Darunavir (Prezista®)* [67-69]		Enfuvirtid (Fuzeon®) [82]
	Nevirapin (Viramune® Retard) [77]	Fosamprenavir (Telzir®)* [71]		
		Lopinavir/r (Kaletra®) [66]		
		Saquinavir (Invirase®)* [65]		
		Tipranavir (Aptivus®)* [64]		
Substanzklassen: Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) + Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)				
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/ Efavirenz (Atripla®) [94]				
Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin/ Rilpivirin (Eviplera®)** [73]				
Substanzklassen: Integrase-Inhibitoren (INI) + Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (Stribild®) [95]				
* zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir®) [88]				
** zugelassen nur bei Patienten mit Ausgangsviruslast ≤100.000 Kopien/mL				

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

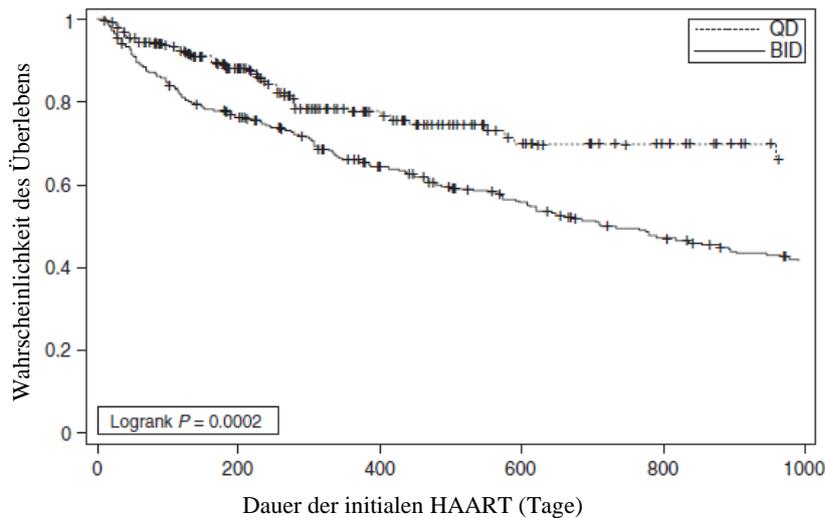
Obschon heute hochwirksame und sehr gut verträgliche antiretrovirale Therapien zur Verfügung stehen, sind Umstellungen der antiretroviralen Therapie häufig notwendig:

Die ART-CC ist eine Kollaboration von Kohorten-Studien aus Europa und Nordamerika, die mit dem Ziel der Untersuchung der Prognose von Patienten unter Initialtherapie ins Leben gerufen wurde. Aktuelle Daten der ART-CC bestätigen hohe Umstellungsrate für Patienten mit einer NNRTI-basierten und einer PI-basierten Therapie [96]: Insgesamt 21.801 Patienten mit einem Follow-Up von 28 Monaten (Median; [Interquartilsabstand (IQR) 14–45]; 55.941 Patientenjahre) wurden in die Analyse eingeschlossen. Insgesamt wechselten 8.786 (40%) Patienten während des Beobachtungszeitraums ihre Initialtherapie, 2.346 (11%) Patienten unterbrachen ihre Therapie und 427 (2,0%) Patienten verstarben. Von den Patienten, die ihre Initialtherapie veränderten, wechselten 4.983 (57%) Patienten innerhalb der Substanzklasse, bei 2.673 (30%) Patienten fand ein Wechsel der Substanzklasse statt, und 1.130 (13%) wechselten auf ein Nicht-Standard-Regime. Die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung lag damit bei 25% bezogen auf ein Jahr und 47% bezogen auf drei Jahre. Die Gründe für einen Therapiewechsel lagen bei 4.999 (23%) der Patienten vor: Der Hauptgrund waren Nebenwirkungen (40%), während virologisches Versagen selten war (8%). Zusätzliche Gründe waren Therapievereinfachung bei Patienten unter PI-basierten Regimen. Bereits in älteren Kohorten-Daten wurden hohe Umstellungsrate gefunden – der Rückgang der Umstellungsrate erklärt sich vermutlich sowohl durch die bessere Wirksamkeit als auch durch die bessere Verträglichkeit und Convenience neuerer Regime: Daten einer italienischen Kohorte [97] beziffern die Wahrscheinlichkeit für die Umstellung mindestens einer Substanz im ersten Jahr nach Therapiebeginn auf 36,1% – eine Zahl, die durch weitere Daten aus England [98] bestätigt wird.

Um also eine dauerhaft wirksame und verträgliche Therapie für Patienten auch bei Resistenzmutationen, Unverträglichkeiten oder Adhärenzproblemen lebenslang sicherzustellen, ist eine Bandbreite von verschiedenen Therapie-Alternativen zur Umstellung dieser Patienten auf eine Folgetherapie zwingend notwendig. Unabhängig von der Umstellungsindikation sind somit sowohl unterschiedliche Substanz-Optionen innerhalb einer Substanzklasse als auch verschiedene Substanzklassen für eine dauerhaft erfolgreiche Behandlung erforderlich.

Des Weiteren sei an dieser Stelle auf die große Bedeutung der Adhärenz hingewiesen, die für alle Patienten unabdingbar ist; wesentliche Einflussfaktoren auf die Adhärenz sind wie im Folgenden beschrieben Tablettenzahl und Dosisfrequenz. Dabei ist zu bedenken, dass von den derzeit in der klinischen Praxis eingesetzten 17 Arzneimitteln allein acht Arzneimittel nicht für die Einmalgabe zugelassen sind und 14 im Mehrtablettenregime müssen kombiniert werden müssen.

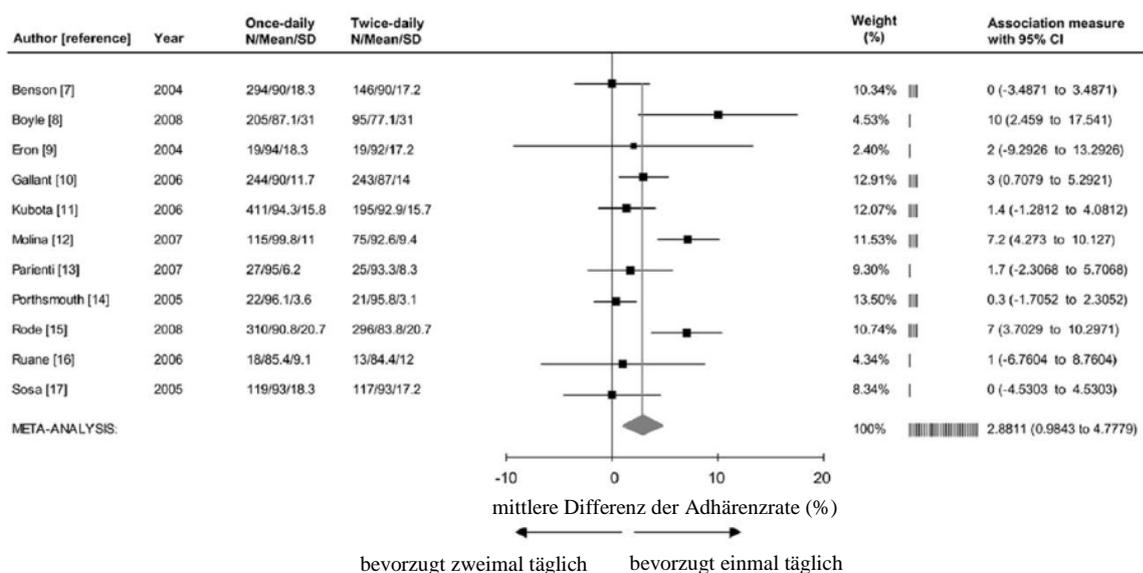
Die Einmalgabe ist ein wesentlicher Einflussfaktor auf die Adhärenz – entsprechend werden zur Förderung der notwendigen hohen Adhärenz von vielen Leitlinien bevorzugt Fixkombinationen empfohlen. Willig et al [99] untersuchten Daten von 542 Patienten, die zwischen 2000 und 2007 ihre erste antiretrovirale Therapie begonnen haben und diese Therapie mindestens 14 Tage lang einnahmen. Die Daten zeigen, dass die einmal tägliche (QD) Gabe der zweimal täglichen (BID) Gabe im Hinblick auf die Persistenz der Therapie über die Zeit statistisch signifikant überlegen ist ($p=0,0002$, Abbildung 2).



Quelle: Willig et al. (2008) [99]

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

Zu dem gleichen Schluss kommen Parienti et al. [48] in einer Meta-Analyse mit insgesamt elf klinischen Studien (n=3.029): Die Adhärenz-Rate unter einem QD-Regime war signifikant höher als unter einem BID-Regime (+2,9%, [95%-KI 1,0%;4,8%], $p < 0,003$) (Abbildung 3). Bei den fünf Studien mit nicht-vorbehandelten Patienten (n=1.927) zeigte sich unter einmal täglichen Regimen sowohl eine signifikant bessere Adhärenz (+4,4% [95%-KI 1,8%;7,0%], $p < 0,001$) als auch ein besseres virologisches Outcome (+5,7%, [95%-KI 0,7%;10,8%], $p < 0,027$).



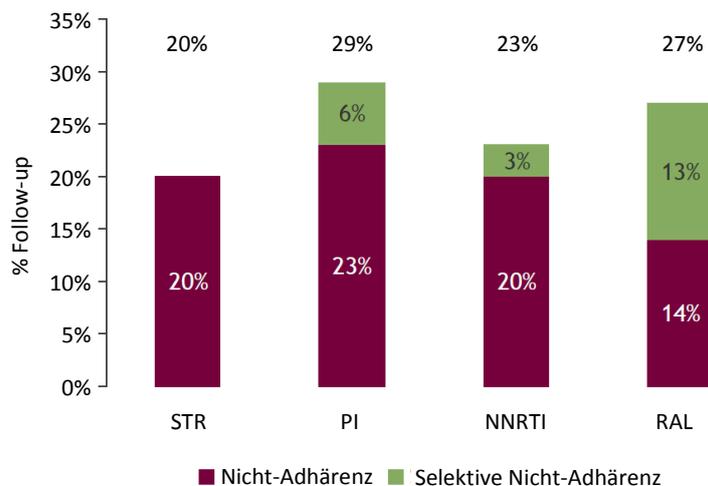
Quelle: Parienti et al. (2009) [48]

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

Darüber hinaus birgt die zweimal tägliche Gabe ebenso wie die Gabe von Mehrtabletten-Regimen das Risiko der selektiven Nicht-Adhärenz, das heißt der selektiven Einnahme, bzw. Nicht-Einnahme bestimmter Substanzen des antiretroviralen Regimes – sei es unbeabsichtigt durch Vergessen oder beabsichtigt zur Vermeidung von Nebenwirkungen. Der Einsatz eines STR hat zur Folge, dass durch die Formulierung automatisch tatsächlich alle notwendigen Komponenten seines Regimes eingenommen werden – das heißt, die selektive Einnahme, bzw. Nicht-Einnahme wird wirksam verhindert. Dies führt, wie im Folgenden dargestellt, zu einem verbesserten klinischen Outcome hinsichtlich der virologischen Suppression und reduzierter Hospitalisierungsraten und ist damit hochrelevant für den Patienten.

Eine Analyse klinischer Daten von 1.604 Patienten in Italien ergab in der COMPACT-Studie eine Adhärenz von $80,4 \pm 14,7\%$ für Patienten unter STR – unter Mehrtablettenregimen war die Adhärenz von Patienten aufgrund der beobachteten selektiven Nicht-Adhärenz (Tage ohne NRTI-Backbone oder dritten Partner) teils deutlich niedriger: Die Rate an selektiver Nicht-Adhärenz betrug 6% unter PI-basierten, 3% unter NNRTI-basierten und 13% unter RAL-basierten Regimen (Abbildung 4). Die klinische Relevanz der gefundenen Ergebnisse zeigt sich in der Korrelation zwischen Adhärenz- und therapeutischer Erfolgsrate, gemessen anhand von CD4-Zellzahl (% Patienten mit CD4-Zellzahl >500 Zellen/ mm^3) und Viruslast (% Patienten mit <50 RNA-Kopien/mL). Der Anteil der Patienten mit Viruslast <50 Kopien/mL lag bei Patienten mit STR bei 96% – im Vergleich dazu bei 78% unter PI-basierten Regimen, 88% unter NNRTI-basierten Regimen und 87% unter INI (RAL)-basierten Regimen. Auch die immunologischen Erfolgsraten korrelierten analog: Der Anteil der Patienten mit CD4-Zellzahl >500 CD4-Zellen/ mm^3 lag bei Patienten mit STR bei 61% – im Vergleich dazu bei 44% unter PI-basierten Regimen, 48% unter NNRTI-basierten Regimen und 42% unter INI (RAL)-basierten Regimen.

Dies hatte bei Patienten mit einer Adhärenz-Rate von $\leq 80\%$ klinische Folgen: Patienten mit selektiver Nicht-Adhärenz zeigten je nach Ausmaß der selektiven Nicht-Adhärenz ein um 24%, bzw. 39% erhöhtes Risiko für eine Hospitalisierung [100].



Quelle: Antinori et al. (2012) [100]

Abbildung 4: Nicht-Adhärenz bei verschiedenen antiretroviralen Therapien

Bestätigende Daten liefert eine weitere italienische Kohorte: Hier war die (selbstberichtete) Nicht-Adhärenz bei Patienten unter einem STR deutlich niedriger als bei Patienten, die Mehrtablettenregime einnahmen [101].

Der Einfluss der selektiven Nicht-Adhärenz auf das klinische Outcome wurde auch auf Basis von Daten von 6.938 Patienten in der US-amerikanischen Medicaid Claims Datenbank (Zeitraum: Juni 2009 - Dezember 2011) untersucht: Die Daten-Analyse zeigte eine höhere Gesamt-Adhärenz für Patienten unter einem STR (85,7%) im Vergleich zu Patienten unter einem RAL-basierten (73,9%), einem PI/r-basierten (77,9%) oder einem NNRTI-basierten (79,6%) Mehrtablettenregime (>2 Tabletten/Tag) [102]. Während eine komplette Nicht-Adhärenz mit 14% bis 16% in allen vier Gruppen ähnlich war, zeigten sich erhebliche Unterschiede in der selektiven Nicht-Adhärenz: Diese lag für PI/r-basierte Regime bei 7%, bei NNRTI-basierten Regimen bei 7% und bei RAL-basierten Regimen mit 13% deutlich höher. Zusammengefasst zeigten sich somit Adhärenz-Probleme bei 26% der Patienten unter RAL-basierter, 23% der Patienten unter PI-basierter und 21% der Patienten unter NNRTI-basierter antiretroviraler Therapie – demgegenüber bei lediglich 14% der Patienten unter einem STR (jeweils $p < 0,0001$ versus andere Regime). Dies zeigt sich auch klinisch: Selektive Nicht-Adhärenz war assoziiert mit einem statistisch signifikant erhöhten Risiko (43-54%) für eine Hospitalisierung [102].

In einer portugiesischen Kohorte mit 1.436 HIV-Patienten (Zeitraum: 2001 - 2011) wurden folgende Regime miteinander verglichen: QD, BID, STR (FTC/TDF/EFV), FTC/TDF+EFV, Einsatz von Fixkombinationen und keine Fixkombinationen. Während bereits die vollständige Nicht-Adhärenz bei Patienten, die keine Fixkombinationen, bzw. ein zweimal tägliches Regime einnahmen mit 23%, bzw. 22% am schlechtesten war, zeigte sich bereits unter der Einnahme von Fixkombinationen, bzw. einem einmal täglichen Regime eine statistisch

signifikante deutliche Verbesserung auf 15%, bzw. 13% vollständiger Nicht-Adhärenz; diese war unter einem STR mit 11% am geringsten. Fasst man vollständige Nicht-Adhärenz und selektive Nicht-Adhärenz zusammen, ergeben sich klare, statistisch signifikante Vorteile für STR: Während die Gesamtrate von Patienten mit Adhärenzproblemen unter Einzelsubstanz-Regimen oder Regimen, bei denen Fixkombinationen eingesetzt wurden, bei 27%, bzw. 18% lag, zeigten nur 11% von Patienten unter einem STR Probleme mit der Adhärenz ($p < 0,001$, resp. $p < 0,02$). Auch im Vergleich zu zweimal täglichen Mehrtablettenregimen (26%) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile für ein STR ($p < 0,001$). Sogar der direkte Vergleich zwischen den substanzgleichen Formulierungen aus TDF, FTC und EFV ergab Vorteile für das STR aus FTC/TDF/EFV (Gesamt-Adhärenzrate: 89%) im Vergleich zu EFV in Kombination mit FTC/TDF (Gesamt-Adhärenzrate: 83%) ($p = 0,003$). Sowohl komplette als auch selektive Nicht-Adhärenz waren Prädiktoren für virologisches Versagen ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,020$); eine Erhöhung der Nicht-Adhärenz um 1% resultierte in einem bis zu 4% höheren Risiko eines virologischen Versagens. Auch die Wahrscheinlichkeit für eine Hospitalisierung war bei einem STR statistisch signifikant geringer im Vergleich zu den anderen Regimen (3,8% versus 10,3%; $p < 0,001$) [103].

Des Weiteren war auch die Zufriedenheit der Patienten war im Falle eines STR am höchsten. Dabei zeigte sich, dass die Einfachheit eines Regimes – sowohl hinsichtlich der Dosisfrequenz als auch hinsichtlich der Tablettenzahl – die Patienten-Akzeptanz des Regimes, die eine Grundvoraussetzung für Adhärenz darstellt, deutlich erhöht [59].

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

Trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen besteht nach wie vor ein erheblicher medizinischer Bedarf: Die antiretrovirale Therapie ist eine lebenslange Therapie, bei der über den gesamten Therapiezeitraum eine virale Suppression auf < 50 HIV-1-Kopien/mL gewährleistet sein muss, um die Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden, die zum einen zu nachfolgendem immunologischem Versagen [33-36] und schließlich klinischer Progression zu Aids oder Tod [40] führen, und die zum anderen zukünftige Therapieoptionen einschränken. Insofern erfordert die Therapie eine dauerhaft hohe Adhärenz von Seiten des Patienten. Die Überzeugung des Patienten zur Therapie und die Einsicht in das gewählte Regime ist dabei Grundvoraussetzung für den Therapieerfolg [59]. Somit besteht für den Behandler die Notwendigkeit, aus den verfügbaren empfohlenen Substanzen eine Therapie zusammenzustellen, die dem Patienten diese Adhärenz ermöglicht.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Eine fast normale Lebenserwartung trotz HIV-Infektion ist heute Realität; dessen ungeachtet bleibt die lebenslang notwendige antiretrovirale Therapie eine Herausforderung – sowohl im Hinblick auf die notwendige dauerhaft hohe Adhärenz als auch auf die Verträglichkeits- und

Sicherheitsprofile der eingesetzten Substanzen. Therapieumstellungen sind häufig notwendig, und dafür werden auch weiterhin immer wieder dringend neue Medikamente für das antiretrovirale Armamentarium benötigt: Es bedarf nicht nur wirksamer Optionen für die Therapie von HI-Viren mit Resistenz-assoziierten Mutationen, sondern auch einer großen Auswahl an hochwirksamen Medikamenten mit unterschiedlichen metabolischen und Verträglichkeitsprofilen. Von besonderer Bedeutung ist die bestmögliche Unterstützung der notwendigen dauerhaft hohen Adhärenz durch neue Formulierungen. Trotz der Verfügbarkeit einer Reihe von wirksamen und verträglichen Regimen besteht weiterhin Verbesserungspotential, um sicherzustellen, dass HIV-infizierte Patienten lebenslang individualisiert und somit optimal behandelt werden können. Hierbei spielen die Single-Tablet-Regime, die für den Patienten eine einmal tägliche Therapie mit geringstmöglicher Tablettenzahl bedeuten und das Risiko für selektive Nicht-Adhärenz maximal reduzieren, eine besondere Rolle.

Mit dem NNRTI-basierten EFV/FTC/TDF und dem INI-basierten EVG/COBI/FTC/TDF waren bis anhin zwei STR für die Therapie antiretroviral vorbehandelter Patienten verfügbar.

FTC/RPV/TDF war das erste zugelassene STR für nicht-vorbehandelte Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL. Derzeit werden bereits etwa 3.500 Patienten mit FTC/RPV/TDF (IMS PharmaScope). Dabei zeichnet sich FTC/RPV/TDF neben seiner guten Wirksamkeit – nicht nur in den Studien, sondern auch in der klinischen Praxis – insbesondere durch seine außerordentlich gute Verträglichkeit aus. Durch die Erweiterung der Indikation auf die antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation steht FTC/RPV/TDF nun auch für die Umstellung einer Therapie zur Verfügung. Der breite Einsatz in der Initialtherapie nach relativ kurzer Zeit demonstriert den hohen therapeutischen Bedarf, der vor dem Hintergrund der Ausführungen zur Umstellung direkt auf die antiretroviral vorbehandelte Population übertragbar ist. Umstellungen sind heute primär aufgrund von Unverträglichkeiten und/oder zur Optimierung der Adhärenz notwendig, d. h. aufgrund seines Profils deckt FTC/RPV/TDF grundsätzlich genau den bestehenden Bedarf ab. Hinzu kommen neue Daten zu EFV, die die Einsatzmöglichkeiten von EFV und damit auch des STR EFV/FTC/TDF vermutlich zukünftig deutlich einschränken werden:

Nach EFV/FTC/TDF stellt FTC/RPV/TDF das zweite NNRTI-basierte STR für antiretroviral vorbehandelte Patienten dar. Im Vergleich zu EFV zeichnet sich RPV insbesondere durch seine erheblichen patientenrelevanten Vorteile im Hinblick auf die Vermeidung zentralnervöser und dermatologischer Nebenwirkungen aus. Die Rolle von EFV und hier insbesondere dessen neuropsychiatrischer Effekte wird im Licht einer im Oktober 2013 auf dem IDWeek-Kongress veröffentlichten Meta-Analyse bei nicht-vorbehandelten Patienten generell neu zu diskutieren sein [104]: Die Zielsetzungen dieser Untersuchung umfassten zum einen die Abschätzung der Inzidenz der Suizidalität sowie den Vergleich des Zeitraums bis zum Auftreten eines suizidalen Ereignisses unter EFV-haltigen und EFV-freien Regimen und zum anderen die Evaluation von Assoziationen zwischen Patientencharakteristika und Zeit bis zum suizidalen Ereignis. Primärer Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus Suizidgedanken und versuchtem/ vollzogenem Suizid, der sekundäre Endpunkt umfasste

versuchten/ vollzogenen Suizid unter Ausschluss von Suizidgedanken. Eingeschlossen wurden vier große Aids Clinical Trials Group-Studien mit insgesamt 3.241 Patienten unter einem EFV-haltigen und 2.091 Patienten unter einem EFV-freien Regime (die Zuteilung erfolgte jeweils randomisiert); EFV wurde dabei in Kombination mit unterschiedlichen NRTI-Backbones (FTC/TDF, Lamivudin/ Abacavir [3TC/ABC] und Lamivudin/ Zidovudin [3TC/AZT]) sowie in Kombination mit AZT/3TC/ABC oder geboostertem Lopinavir eingesetzt. Hinsichtlich des primären Endpunkts fand sich ein 2,3-fach erhöhtes Risiko unter einer EFV-haltigen im Vergleich zu einer EFV-freien Initialtherapie (Hazard Ratio [HR]: 2,28 [1,27;4,10]; p=0,006). Bei der Analyse des sekundären Endpunkts fand sich ein um den Faktor 2,6 erhöhtes Risiko für versuchten/ vollzogenen Suizid (HR: 2,58 [0,94;7,06]; p=0,06). Neben der Behandlung mit EFV waren auch ein jüngeres Lebensalter, intravenöser Drogengebrauch in der Anamnese und eine psychiatrische Vorgeschichte mit einem erhöhten Risiko assoziiert.

Vor diesem Hintergrund ist der therapeutische Bedarf nach einem NNRTI-basierten STR ohne zentralnervöse, darunter psychiatrische Nebenwirkungen noch einmal deutlich höher einzustufen.

Neben der hier vorgelegten klinischen Studie gibt es mittlerweile weitere Daten zum Einsatz von FTC/RPV/TDF bei vorbehandelten Patienten aus dem deutschen Versorgungskontext: STRike ist eine prospektive Kohortenstudie zur Beschreibung des Einsatzes von STR in der klinischen Versorgung; von den insgesamt 800 eingeschlossenen Patienten werden 213, darunter 51 Patienten nach Umstellung, mit FTC/RPV/TDF behandelt. Die Hauptumstellungsgründe umfassten Nebenwirkungen unter ihrer Vortherapie bei 25,5% der Patienten, Patientenwunsch bei 54,9%, Arztempfehlung bei 43,1% und den Wunsch nach einem STR bei 21,6% (Mehrfachnennung möglich).

Die 24-Wochen-Daten zu den eingeschlossenen antiretroviral vorbehandelten 51 Patienten bestätigen deutlich die gute Verträglichkeit der Substanzkombination: Lediglich sieben Patienten (13,7%) berichteten unerwünschte Ereignisse, die ein Spektrum unterschiedlicher Symptome ohne Häufung umfassten. Darunter klagte nur ein Patient über eine Nebenwirkung aus der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Rash), des Weiteren berichtete lediglich ein Patient ein unerwünschtes Ereignis aus der SOC Psychiatrische Erkrankungen (Aggression). Die weiteren unerwünschten Ereignisse umfassten Diarrhoe, Nausea, Hungergefühl, Appetitverlust, Transaminasen-Erhöhung, Gewichtszunahme und Myalgie. Insgesamt brachen lediglich zwei Patienten die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Aggression, Kreatininwert-Erhöhen) ab.

Erste Daten zur STRike-Kohorte wurden bereits publiziert [105]; weitere Daten sind auf verschiedenen Kongressen zur Publikation eingereicht.

Zusammengefasst stellt FTC/RPV/TDF somit eine wichtige und notwendige hoch wirksame und gut verträgliche Therapieoption für nicht-vorbehandelte und antiretroviral vorbehandelte Patienten im Rahmen der antiretroviralen Therapie dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Das Robert Koch-Institut (RKI) als Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit ist im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes beauftragt, die ihm übermittelten Daten meldepflichtiger Erkrankungen zu sammeln und unter infektionsepidemiologischen Gesichtspunkten auszuwerten. Zusätzlich werden die Daten von drei Erhebungsinstrumenten (AIDS-Fallregister, Klinische Surveillance der HIV-Krankheit [ClinSurv HIV] und HIV-Serokonverterstudie) in der Zentralen HIV-Datenbank des RKI zusammengefasst. Die vom RKI zeitnah veröffentlichten Daten bilden die Grundlage für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.

Geschlechts- und Altersverteilung

Unter den ca. 78.000 HIV-infizierten Patienten im Jahr 2012 waren rund 63.000 (ca. 81%) Männer und etwa 15.000 Frauen. Der prozentuale Anteil an Männern mit Neuinfektion war im Vergleich dazu mit 88% (3.000 von 3.400 HIV-Neuinfektionen) noch einmal deutlich höher [15]. Auch Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (79,2%) häufiger als bei Frauen (19,1%; keine Angaben: 1,7%; Stand: 1. März 2013 [106]). Ende 2012 lebten ca. 200 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren in Deutschland mit der Diagnose HIV. Dies entspricht einem Anteil von unter 1%. HIV-Infektionen traten in Deutschland in den letzten zehn Jahren vorwiegend bei 25- bis 40-Jährigen auf [14].

Prävalenz

Die Zahl der Personen, die mit einer HIV-Infektionen leben, nimmt seit Mitte der 90er-Jahre kontinuierlich zu. Durch die Verfügbarkeit der hochwirksamen antiretroviralen Therapie versterben erheblich weniger Menschen mit einer HIV-Infektion/Aids, als sich neu mit HIV infizieren – die Lebenserwartung eines HIV-Infizierten entspricht heute nahezu der eines Menschen, der nicht mit HIV infiziert ist. Die Anzahl der Menschen, die mit einer HIV-Infektion leben, hat sich seit Mitte der 90er-Jahre verdoppelt und wird voraussichtlich auch in den kommenden Jahren ansteigen [107].

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

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

	2009 [108]	2010 [109]	2011 [110]	2012 [111]
Personen, die mit HIV/Aids leben	~67.000 (64.000-70.000)	~70.000 (63.000-83.000)	~73.000 (66.000-80.000)	~78.000 (66.000-91.000)
Männer mit HIV/Aids	~55.000 (52.000-57.500)	~57.000 (49.000-68.000)	~61.500 (56.000-68.000)	~63.000 (53.000-74.000)
Frauen mit HIV/Aids	~12.000 (11.700-12.500)	~13.000 (11.000-16.000)	~11.500 (10.000-13.000)	~15.000 (12.000-17.000)
darunter Kinder (<15 Jahre)	~200	~200	~200	~200
Personen mit nicht-diagnostizierter HIV-Erkrankung	nicht berichtet	nicht berichtet	~14.000 (12.000-15.000)	~14.000 (13.000-15.000)
Gesamtzahl HIV/Aids-Fälle seit Beginn der Epidemie	~86.500 (84.000-90.000)	~91.000 (82.000-103.000)	~100.000 (91.000-110.000)	~94.000 (84.000-110.000)
Todesfälle im jeweiligen Jahr	~550	~550	~500 (400-600)	~550 (530-580)
Gesamtzahl Todesfälle seit Beginn der Epidemie	~28.000	~29.000 (27.000-30.000)	~27.000 (25.000-30.000)	~27.000 (26.000-28.000)

Das RKI schätzt, dass Ende 2012 in Deutschland etwa 78.000 Menschen mit einer HIV-Infektion gelebt haben. Darunter waren, wie im Jahr 2011, schätzungsweise 14.000 Menschen mit nicht diagnostizierter HIV-Infektion.

Inzidenz (neu diagnostizierte Fälle)

In den Schätzungen vorangegangener Jahre ging das RKI der Vereinfachung halber davon aus, dass die Zahl der neudiagnostizierten Infektionen der Zahl der neuerfolgten Infektionen entspricht. Mithilfe einer neuen Schätzmethode ist es dem RKI seit Ende 2011 möglich, Verlauf und Zahl von Neuinfektionen unter Berücksichtigung des Zeitverzugs zwischen Infektion und HIV-Diagnose zu schätzen [107]. Das in der für das Jahr 2012 aktuellen Schätzung angewandte mathematische Modell ist eine Weiterentwicklung des Modells von 2011. Es schätzt die HIV-Infektionsinzidenz im Verlauf bis 2012 und darauf basierend die HIV-Prävalenz. In einigen Punkten und Annahmen unterscheidet es sich aber vom letztjährigen Modell, so dass die Ergebnisse der Schätzungen nicht direkt vergleichbar sind. Während im letzten Jahr noch die Schätzungen für die Bundesländer mit Hilfe einer Projektion aus der deutschlandweiten Schätzung abgeleitet werden mussten, steht in diesem Jahr erstmalig ein einheitliches Modell zur Verfügung, das direkt den Epidemieverlauf in den einzelnen Bundesländern nachvollzieht. Die bundesweiten Schätzungen ergeben sich dann als Summe der Länderschätzwerte [107].

Die geschätzte Zahl der HIV-Neuinfektionen ist nach einem in den letzten Jahren beobachteten Plateau von knapp 3.000 Neuinfektionen pro Jahr aktuell wieder leicht gestiegen und lag im Jahr 2012 bei etwa 3.400. Als mögliche Gründe für diesen leichten Anstieg werden Syphilis-Koinfektion und verändertes Schutzverhalten genannt [107]. Die

Gesamtzahl der HIV-Erstdiagnosen wurde für das Jahr 2012 nicht berichtet. Die Anzahl der Patienten mit Erstdiagnose bei bereits fortgeschrittenem Immundefekt ist nach dem Anstieg der letzten Jahre wieder leicht gesunken und wurde auf etwa 820 Fälle geschätzt.

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

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

	2009 [108]	2010 [109]	2011 [110]	2012 [111]
HIV-Neuinfektionen	~3.000	~3.000	~2.700 (2.400-3.000)	~3.400 (3.100-3.600)
Männer	~2.650	~2.700	~2.250 (2.000-2.500)	~3.000 (2.800-3.200)
Frauen	~350	~290	~450 (410-500)	~410 (360-500)
HIV-Erstdiagnosen	2.859 [106]	2.705 [106]	2.695 [106]	2.954 [106]
HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt ¹	542 [112]	~760 [112] ²	~1.000 (900-1.100)	~820 [15] (750-890)
Männer	nicht berichtet	nicht berichtet	~900 (810-1.000)	~720 [15] (650-770)
Frauen	nicht berichtet	nicht berichtet	~110 (100-130)	~110 [15] (90-130)
¹ klinisches Aids oder <200 CD4-Zellen/mm ³ ² nach Korrektur für Unterfassung				

Mit antiretroviraler Therapie behandelte HIV/Aids-Patienten in Deutschland

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

Tabelle 3-14: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten in Deutschland

	2009	2010	2011	2012
Personen, die mit HIV/Aids leben	~67.000 (64.000-70.000) [108]	~70.000 (63.000-83.000) [109]	~73.000 (66.000-80.000) [110]	~78.000 (66.000-91.000) [111]
Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/Aids leben	Nicht diagnostizierte Fälle wurden nicht berichtet	Nicht diagnostizierte Fälle wurden nicht berichtet	~59.000 (52.000-66.000)	~64.000 (52.000-77.000)
Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten	~43.000 [113]	50.000 ¹ [113]	~52.000 [110]	~50.000 [111]
Anteil der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten an den diagnostizierten Patienten	n.a.	n.a.	88% (79%-100%)	78% (65%-96%)

¹ Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie von ca. 10% aller mit einer antiretroviralen Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten (~50.000 behandelte HIV/Aids-Patienten im Jahr 2010).

Insgesamt wurden im Jahr 2012 ca. 80% der in Deutschland lebenden Personen mit einer diagnostizierten HIV-Infektion antiretroviral behandelt [111]. Die Gesamtzahl der antiretroviral therapierten HIV-Infizierten ist seit dem Jahr 2009 deutlich angestiegen und lag Ende 2012 bei geschätzt ca. 50.000 Personen [111]. Ausgehend von 78.000 an HIV oder Aids erkrankten Personen im Jahre 2012 verbleiben somit etwa 28.000 HIV-infizierte Personen, die keine antiretrovirale Therapie erhielten. Da die vom RKI genannte Gesamtzahl sowohl die diagnostizierten Patienten als auch eine geschätzte Zahl von 14.000 nicht-diagnostizierten und demzufolge auch nicht therapierten HIV-Infizierten umfasst, verbleiben 14.000 Personen mit bekanntem HIV-Status, die derzeit nicht behandelt werden. Zu den Gründen lassen sich die Deutsch-Österreichischen Leitlinien heranziehen: Gemäß Leitlinien-Empfehlung richtet sich der Therapiebeginn primär nach dem immunologischen Status und sekundär nach möglicherweise zusätzlich vorliegenden, so genannten „Risikofaktoren“ oder dem Einsatz der Therapie als Prävention zum Schutz eines HIV-negativen Partners [16]. Derzeit liegt die allgemeine Empfehlung zum Therapiebeginn gemäß Deutsch-Österreichischer Leitlinien bei einem Grenzwert von 350 CD4-Zellen/mm³; bei Vorliegen von Risikofaktoren wie beispielsweise einer Koinfektion mit Hepatitis B oder C oder einem vorliegenden kardiovaskulären Grundrisiko von >20% gemäß Framingham wird empfohlen, die Therapie bereits früher, genauer gesagt, zwischen 350 und 500 CD4-Zellen/mm³ zu beginnen. Insofern ist davon auszugehen, dass der allergrößte Teil der derzeit 14.000 diagnostizierten, jedoch nicht behandelten Personen noch nicht therapiebedürftig ist oder den Therapiestart ablehnt bzw. keine Therapie möchte. Gestützt wird diese Hypothese durch zusätzliche Daten des RKI, wonach etwa 40% aller Patienten bei Erstdiagnose oberhalb einer CD4-Zellzahl von 350 Zellen/mm³ liegen; etwa 10% der Patienten liegen sogar oberhalb von 500 CD4-Zellen/mm³. Zusammenfassend bedeutet dies, dass die 28.000 unbehandelten HIV-Infizierten entweder noch nicht diagnostiziert oder nicht therapiebedürftig sind.

Die Umstellung einer antiretroviralen Therapie kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapien, Patientenwunsch oder potentiellen Interaktionen notwendig sein. Virologisches Versagen ist aufgrund der hohen Wirksamkeit der vorhandenen Therapien nur noch selten ein Grund für eine Therapieumstellung. Hauptgründe sind mittlerweile Adhärenzprobleme und Nebenwirkungen [26, 27].

Aktuelle Daten der ART-CC zeigen hohe Umstellungsraten für Patienten mit einer NNRTI-basierten und einer PI-basierten Therapie [96]: Die kumulative Inzidenz für eine Therapieumstellung lag damit bei 25% bezogen auf ein Jahr und 47% bezogen auf drei Jahre. Im Vergleich mit älteren Kohorten-Daten [98] zeigt sich ein deutlicher Rückgang der jährlichen Umstellungsrate, der aus der Verfügbarkeit neuer Regime mit verbesserten Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofilen resultiert. Dies konnten auch Cicconi et al. zeigen, die verschiedene Beobachtungszeiträume miteinander verglichen: Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Therapie aufgrund von Unverträglichkeit umgestellt wurde, war im jüngsten Beobachtungszeitraum deutlich geringer als in den vorhergehenden, älteren Perioden [97].

Basierend auf diesen Kohorten-Daten und aktuellen, eigenen verordnungsbasierten Berechnungen wird von einer jährlichen Umstellungsrate von 23% für das Jahr 2012 ausgegangen. Entsprechend wechselten im Jahr 2012 11.500 HIV-Patienten ihre Therapieregime und für 2013 wird mit 13.800 „Switch-Patienten“ gerechnet [96].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-15: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2011 bis 2017

Jahr	HIV-Neuinfektionen	Antiretrovirale Initialtherapie	Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/Aids-Patienten	Mit antiretroviraler Therapie behandelte HIV/Aids-Patienten, die die Therapie wechseln
2011	~2.700 (2.400-3.000)	5.000 (4.000-6.000)	~52.000	-*
2012	~3.400 (3.100-3.600)	5.000 (4.000-6.000)	~50.000	11.500 (23%)
2013	3.000	5.000 (4.000-6.000)	60.000 (59.000-61.000)	13.800 (23%)
2014	3.000	5.000 (4.000-6.000)	62.500 (61.500-63.500)	12.600 (20%)
2015	3.000	5.000 (4.000-6.000)	65.000 (64.000-66.000)	12.350 (19%)
2016	3.000	5.000 (4.000-6.000)	70.000 (69.000-71.000)	12.600 (18%)
2017	3.000	5.000 (4.000-6.000)	75.000 (74.000-76.000)	12.750 (17%)
* nicht bekannt				

Da auch über die nächsten Jahre mit weiteren Verbesserungen der antiretroviralen Therapie zu rechnen ist, steht zu vermuten, dass sich die Umstellungsraten weiter reduzieren und die absolute Zahl der Umstellungen damit relativ stabil bleibt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Eviplera [®] wird zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.	9.471

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

Bei den antiretroviral vorbehandelten HIV-Patienten geht die Prognose für 2014 von etwa 12.600 Patienten aus, die die Therapie wechseln.

Eine Therapie mit FTC/RPV/TDF darf nur bei Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL begonnen werden, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind.

Zur Ermittlung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, werden Daten zur Prävalenz von Resistenz-assoziierten Mutationen herangezogen:

TDF selektiert für die K65R- und FTC für die M184V-Mutation. NNRTI selektieren verschiedene Resistenz-assoziierte Mutationen, unter denen die K103N die häufigste Mutation darstellt. Vor diesem Hintergrund werden Daten zur Prävalenz dieser Signaturmutationen herangezogen – archivierte Primärmutationen sind in der Prävalenz-Analyse mit erfasst und werden aus diesem Grund nicht mehr separat berücksichtigt.

Charpentier et al (Frankreich, [114]) berichten auf Basis einer retrospektiven Analyse von genotypischen Resistenztests von Patienten mit virologischem Versagen ($n=9.586$, jedes antiretrovirale Regime) folgende Prävalenzentwicklung zwischen 2005 und 2010: Die Prävalenz der K103N sinkt von 15,7% auf 7,4% (1,7%/Jahr), die M184V-Prävalenz fällt von 36,9% auf 14,8% (4,4%/Jahr) und die Prävalenz der K65R sinkt leicht von 1,7% auf 1,0% (0,1%/Jahr).

Miller et al (USA, [115]) berichten ebenfalls auf Basis einer retrospektiven Analyse für den Zeitraum zwischen 2003 und 2010 eine ähnliche Entwicklung ($n=107.231$, alle Regime): Die Prävalenz der K103N sinkt von 32,2% auf 17,9% (2,0%/Jahr), die M184V-Prävalenz fällt deutlich von 44,0% auf 17,9% (3,7%/Jahr) und die Prävalenz der K65R geht leicht von 4,3% auf 2,1% zurück (0,3%/Jahr).

Gewichtet man die Prävalenzen aus den Datensätzen entsprechend der Fallzahl und extrapoliert die Prävalenz-Entwicklung auf das Jahr 2014, ergeben sich folgende geschätzte Prävalenzen für das Jahr 2014: 12,5% für die M184V (FTC), 1,5% für die K65R (TDF) und 13,2% für die K103N (NNRTI)

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

Da diese Resistenzmutationen in vielen Fällen vergesellschaftet auftreten [116, 117] und die K103N die häufigste Mutation ist, stellt die für 2014 extrapolierte Prävalenz der K103N die Basis für die Berechnung dar.

Bezogen auf die 12.600 Patienten, die 2014 voraussichtlich die Therapie wechseln, dürften entsprechend 1.663 Patienten (13,2%) nicht mit FTC/RPV/TDF behandelt werden, wodurch sich die Zielpopulation auf 10.937 reduziert.

Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Therapie-Regime ist eine Therapieumstellung aufgrund von virologischem Versagen heutzutage generell sehr selten. Die meisten Patienten, die ihre Therapie wechseln, sind somit virologisch supprimiert. Da auch bei einer Umstellung einer Therapie aufgrund virologischen Versagens die Patienten nicht auf dem versagenden Regime belassen werden, bis die Kopienzahl von 100.000 Kopien/mL überschreitet, reduziert sich die vorbehandelte Zielpopulation von 10.937 Patienten aufgrund der Viruslast-Beschränkung nicht weiter.

Des Weiteren soll die Therapie bei Patienten mit einer berechneten Kreatinin-Clearance – im Folgenden bezeichnet als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) – unterhalb von 50 mL/min nicht eingeleitet werden. Zur Abschätzung der Patientenzahl mit einem eGFR-Wert unter 50 mL/min wurden die Daten der D:A:D-Kohorte, einer prospektiven Kohorten-Kollaboration von >49.000 HIV-Infizierten aus 11 Kohorten in Europa, Australien und den Vereinigten Staaten herangezogen (D:A:D: Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs): Laut einer aktuellen Studie bei 35.192 analysierten HIV-positiven Personen liegt der Baseline eGFR-Wert bei 1.105 Patienten zwischen 30,1-60 mL/min, bei 8.030 Patienten zwischen 60,1-90 mL/min und bei 26.057 Patienten bei >90 mL/min [118]. Eingeschlossen wurden sowohl nicht-vorbehandelte als auch antiretroviral vorbehandelte HIV-Infizierte; es wird davon ausgegangen, dass die Verteilung der Baseline eGFR-Wert in beiden Gruppen gleich ist. Unter der Annahme, dass sich die Patientenzahlen in dem Bereich zwischen 30,1-60 mL/min entsprechend der Gesamtverteilung exponentiell verteilen, ergibt sich eine Patientenzahl von ≈184 Patienten zwischen 30-40 mL/min, eine Patientenzahl von ≈368 mit einer Baseline-eGFR zwischen 40-50 mL/min und ≈552 Patienten zwischen 50-60 mL/min. Demzufolge ist davon auszugehen, dass von den 35.192 analysierten HIV-Patienten in dieser Studie 34.639 (98,4%) eine Kreatinin-Clearance von >50 mL/min aufweisen. Von den 10.937 antiretroviral vorbehandelten Patienten mit einer Viruslast <100.000 Kopien/mL und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, verbleiben 10.762 Patienten, für die eine Therapie mit FTC/RPV/TDF geeignet ist.

Legt man 69.855.221 Bürger in Deutschland, die im Juli 2013 gesetzlich krankenversichert waren [119], und 8.961.100 Bürger in Deutschland, die im Juni 2012 privat krankenversichert waren [120], zugrunde, ergibt sich ein Anteil von 88% an Bürgern, der gesetzlich krankenversichert war.

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

Anzahl der Patienten, die die Therapie wechseln	~12.600
Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	~ 10.937
Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten, die eine Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL haben und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	~ 10.937
Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >50 ml/min, einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	~ 10.762
Anzahl der antiretroviral vorbehandelten GKV-Patienten (88%) mit einer Kreatinin-Clearance >50 mL/min, einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	~ 9.471
Gesamt ~ 9.471	

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera®)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (Zielpopulation)	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen	~9.471

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der antiretroviral therapierten HIV-Patienten, die die Therapie wechseln, wurde wie oben beschrieben, eine Zahl von ca. 9.471 antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten (Zielpopulation) ermittelt, die gesetzlich krankenversichert sind. Bei allen in Frage kommenden antiretroviral vorbehandelten Patienten weist HIV-1 keine Mutationen auf, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind, zudem liegt eine Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL und eine berechnete Kreatinin-Clearance >50 mL/min vor.

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

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Krankheitsbild, therapeutischer Bedarf

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien [16, 19, 23, 24, 31, 53-58] und ausgewählter Sekundärliteratur [1, 121, 122] und den dort zitierten Quellen entnommen. Weitere Literatur entstammt der internen Datenbank von Gilead Sciences GmbH.

Epidemiologie

Die Daten zur Epidemiologie von HIV/Aids in Deutschland basieren im Wesentlichen auf den Veröffentlichungen des RKI zur Epidemiologie der HIV-Infektion in Deutschland und zur ClinSurv-Kohorte. Die Angaben zu den eGFR-Werten (Angabe: berechnete Kreatinin-Clearance) stammen aus einer Präsentation zur D:A:D-Studie [118].

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- [1] Hoffmann C, Rockstroh JK. 1. Einleitung. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2013/2014: Medizin Fokus Verlag; 2013.
- [2] O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. N Engl J Med. 1996 Feb 15;334(7):426-31.
- [3] Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. Nature. 1989 Mar 16;338(6212):251-3.
- [4] Pantaleo G, Fauci AS. Tracking HIV during disease progression. Current opinion in immunology. 1994 Aug;6(4):600-4.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Lawn SD. AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. J Infect. 2004 Jan;48(1):1-12.
- [11] 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.
- [12] Schneider E, Whitmore S, Glynn MK, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT, et al. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years - United States, 2008 (Appendix A: AIDS-Defining Conditions). 2008. URL: <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5710.pdf> (aufgerufen am: 04.10.2013).
- [13] Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2013/2014. www.hivbuch.de; Medizin Fokus Verlag; 2013.
- [14] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin. 16. Juli 2012 / Nr. 28. 2012.
- [15] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin. 11. November 2013 / Nr. 45. 2013.
- [16] Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 04_2012.2 vom 22. Februar. 2012. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf> (aufgerufen am: 02.09.2013).

- [17] 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.
- [18] Donnelly CA, Bartley LM, Ghani AC, Le Fevre AM, Kwong GP, Cowling BJ, et al. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. *HIV Med*. 2005 May;6(3):170-8.
- [19] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. 2013. URL: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (aufgerufen am: 02.09.2013).
- [20] Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ, Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Sep 1;31(1):11-9.
- [21] Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis*. 1999 Sep;180(3):666-72.
- [22] Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):720-5.
- [23] European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines Version 7.0. Oktober 2013. URL: <http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines Online 131014.pdf> (aufgerufen am: 13.11.2013).
- [24] Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *Jama*. 2012 Jul 25;308(4):387-402.
- [25] 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.
- [26] 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. In: Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection Oral #0312: *Journal of the International AIDS Society*; 2012.
- [27] 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. In: Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection: *Journal of the International AIDS Society*; 2012.
- [28] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin, Rilpivirin, Tenofoviridisoproxil. 2012. 05.07.2012.
- [29] Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet*. 2010 Jul 3;376(9734):49-62.
- [30] Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, O'Malley PM, Holmberg SD. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. *Aids*. 1994 Aug;8(8):1123-8.

- [31] Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012 (Updated November 2013. All changed text is cast in yellow highlight.). *HIV Med.* 2014;15 Suppl 1:1-85.
- [32] Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS patient care and STDs.* 2003 Apr;17(4):169-77.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] 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. *N Engl J Med.* 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet.* 2008 Jul 26;372(9635):293-9.
- [44] Airolidi 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.

- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 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.
- [49] 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.
- [50] Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004 Jul 1;36(3):808-16.
- [51] Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000 Jun;30 Suppl 2:S171-6.
- [52] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses, 2004.
- [53] Australasian Society for HIV Medicine (ASHM). 2013 Antiretroviral Guidelines (DHHS Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (February 12, 2013)) with Australian Commentary (nur online). 2013. URL: <http://arv.ashm.org.au/arv-guidelines/introduction-to-the-australian-commentary> (aufgerufen am: 02.09.2013).
- [54] Conseil national du Sida. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. 2013. URL: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf (aufgerufen am: 06.11.2013).
- [55] Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB). Richtlijn HIV. 2.4. Richtlijn anti-retrovirale therapie bij voorbehandelde patiënten. 2013. URL: [http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/2.4. Richtlijn anti-retrovirale therapie bij voorbehandelde pati%C3%ABnten](http://www.nvhb.nl/richtlijnhiv/index.php/2.4. Richtlijn_anti-retrovirale_therapie_bij_voorbehandelde_pati%C3%ABnten) (aufgerufen am: 13.11.2013).
- [56] New York State Department of Health. Antiretroviral therapy. 2013. URL: <http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2013/03/antiretroviral-therapy-03-18-2013.pdf> (aufgerufen am: 02.09.2013).
- [57] 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 2013. 2013. URL: <http://www.gesida-seimc.org/pcientifica/fuentes/dcyrc/gesidadcyrc2013-tar-adulto.pdf> (aufgerufen am: 03.09.2013).

- [58] Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (S.I.M.I.T.). Linee Guida Italiane. Utilizzo dei farmaci antiretrovirali e gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1 (versione breve). 2012.
- [59] Maggiolo F, Fregosi S, Bortolussi P, Marcotullio S, Murri R, editors. Single Tablet Regimen (STR) enhance patients' acceptability of HAART. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 2012; Glasgow
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] 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.
- [64] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: März. 2013.
- [65] Roche Pharma AG. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: Juli. 2013.
- [66] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Mai. 2013.
- [67] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober. 2013.
- [68] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober. 2013.
- [69] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober. 2013.
- [70] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Mai. 2013.
- [71] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: Februar. 2013.
- [72] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten (Rilpivirin). Stand der Information: Dezember. 2012.
- [73] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember. 2013.
- [74] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: März. 2013.
- [75] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Sustiva 600 mg Filmtabletten (Efavirenz). Stand der Information: Mai. 2013.
- [76] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 200 mg Tabletten (Nevirapin). Stand der Information: April. 2013.
- [77] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: April. 2013.

- [78] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: Februar. 2013.
- [79] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli. 2013.
- [80] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: September. 2013.
- [81] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: April. 2013.
- [82] Roche Pharma AG. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (Enfuvirtid). Stand der Information: April. 2010.
- [83] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Videx 125 mg/200 mg/250 mg/400 mg magensaftresistente Hartkapseln (Didanosin). Stand der Information: Juli. 2013.
- [84] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Mai. 2013.
- [85] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: April. 2013.
- [86] Roche Pharma AG. Fachinformation Viracept 250 mg Filmtabletten (Nelfinavir). Stand der Information: Juni. 2012.
- [87] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Zerit 20 mg/30 mg/40 mg Hartkapseln (Stavudin). Stand der Information: Mai. 2013.
- [88] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Februar. 2013.
- [89] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Juli. 2013.
- [90] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Mai. 2013.
- [91] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir 300 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: August. 2013.
- [92] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: April. 2013.
- [93] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: April. 2013.
- [94] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Mai. 2013.
- [95] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Stribild 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: September. 2013.
- [96] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration (ART-CC). Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *Aids*. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [97] Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trearichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med*. 2010 Feb;11(2):104-13.

- [98] Hart E, Curtis H, Wilkins E, Johnson M. National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naive patients. *HIV Med.* 2007 Apr;8(3):186-91.
- [99] 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.
- [100] Antinori A, Angeletti C, Ammassari A, Sangiorgi D, Giannetti A, Buda S, et al. Adherence in HIV-positive patients treated with single tablet regimens and multiple-pill regimens: findings from the COMPACT study. In: 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Glasgow 2012. p. P14.
- [101] Murri R, Fregosi S, Bortolussi P, Marcotullio S, Maggiolo F. Among once-daily regimens, STR are associated with better adherence. In: 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Glasgow 2012. p. P016.
- [102] Cohen C, Davis DL, Meyers JL. Association of partial adherence to antiretroviral therapy with hospitalizations and healthcare costs in an HIV population. In: 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Glasgow 2012. p. P001.
- [103] Vera J, Aragão F, Guimarães M, Vaz Pinto I. Benefits of ART simplification on adherence, clinical and economic outcomes. In: 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Glasgow 2012. p. P005.
- [104] Mollan K, Tierney C, Smurzynski M, Eron J, Daar E, Campbell T, et al., editors. Suicidality in Patients Randomly Assigned to Efavirenz for Initial Treatment of HIV-1. IDWeek San Francisco, October 2013; 2013; San Francisco.
- [105] Esser S, Heiken H, Gallo L, Schellberg S, Moll A, Pauli R, et al. STRike – Characteristics of HIV-1 Infected Patients Treated with a Single Tablet Regimen in Daily Clinical Practice. Poster Number P303. In: 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; Glasgow. 2012.
- [106] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin.* 17. Juni 2013 / Nr. 24. 2013.
- [107] Robert Koch-Institut. Zum Welt-AIDS-Tag. 26. November 2012. *Epidemiologisches Bulletin.* 2012;Nr. 47.
- [108] Robert Koch-Institut. Zum Welt-AIDS-Tag. 30. November 2009. *Epidemiologisches Bulletin.* 2009;Nr. 48.
- [109] Robert Koch-Institut. *Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts.* Stand: Ende 2010. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten. 2010.
- [110] Robert Koch-Institut. *Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts.* Stand: Ende 2011. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. 2011.
- [111] Robert Koch-Institut. *Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts.* Stand: Ende 2012. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. 2012.
- [112] Robert Koch-Institut. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Bericht zur Entwicklung im Jahr 2010 aus dem Robert Koch-Institut. 30. Mai 2011. *Epidemiologisches Bulletin.* 2011;Nr. 21.
- [113] Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D, et al., editors. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009). Eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress; 2011; Hannover.
- [114] Charpentier C, Lambert-Niclot S, Visseaux B, Morand-Joubert L, Storto A, Larrouy L, et al. Evolution of the K65R, K103N and M184V/I reverse transcriptase mutations

- in HIV-1-infected patients experiencing virological failure between 2005 and 2010. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2013 Oct;68(10):2197-8.
- [115] Miller MD, Haddad M, Su C, Gibbs C, McColl DJ, Guyer B. Trends in HIV-1 reverse transcriptase resistance-associated mutations and antiretroviral prescription data from 2003-2010. Antiviral therapy. 2012;17(6):993-9.
- [116] Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. N Engl J Med. 2006 Jan 19;354(3):251-60.
- [117] Sax PE, DeJesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. Lancet. 2012 Jun 30;379(9835):2439-48.
- [118] 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. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2013); Kopenhagen. 2013.
- [119] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Juli 2013 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 6. August 2013. 2013.
- [120] Verband der privaten Krankenversicherung e.V. Zahlenbericht der privaten Krankenversicherung 2011/2012. 2012.
- [121] Hoffmann C. 6.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2013/2014: Medizin Fokus Verlag; 2013.
- [122] Hoffmann C. 6.6. Mit welcher ART anfangen? In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2013/2014: Medizin Fokus Verlag; 2013.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) (zu bewertendes Arzneimittel)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Eine individuelle antiretrovirale Therapie. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	patienten-individuell unterschiedlich	kontinuierlich	365

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

Für Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (FTC/RPV/TDF) ist die Zielpopulation mit der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch.

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

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

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie für FTC/RPV/TDF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten aus einer individuellen antiretroviralen Therapie besteht, kann keine einzelne Therapie beschrieben werden. Bei fehlender Spezifizierbarkeit einer einzelnen bestimmten Vergleichstherapie muss somit eine repräsentative Auswahl herangezogen werden und entsprechend wurden in Tabelle 3-20 für die individuelle antiretrovirale Therapie repräsentative Regime zusammengestellt, um Anhaltspunkte für einen Vergleich zu generieren. Dies unter der Maßgabe der Abdeckung eines möglichst vollumfänglichen Spektrums von für die individuelle antiretrovirale Therapie relevanten Regimen und basierend auf folgenden Annahmen:

- Tabelle 3-5 zeigt die prozentuale Verteilung der Substanzklassen-Kombinationen, die bei der Umstellung eingesetzt werden (unabhängig von der Anzahl der Vorbehandlungen). In Tabelle 3-11 sind die für die Behandlung HIV-1-infizierter vorbehandelter Patienten zugelassenen Arzneimittel aufgeführt, die in der klinischen Umstellungspraxis derzeit vorrangig verwendet werden.
- Aufgrund der Tatsache, dass FTC/TDF bei nahezu 75% aller Patienten bei der Umstellung Verwendung findet und damit klar den Therapiestandard darstellt, wird FTC/TDF als repräsentativ angesehen und somit auch als Backbone für die hier aufgeführten NRTI-haltigen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapien angenommen. Diesen deutlich bevorzugten Einsatz von FTC/TDF bestätigt der Arzneiverordnungsreport 2013 hinsichtlich des Gesamteinsatzes von FTC/TDF: Während im Jahr 2012 insgesamt 7,2 Millionen Tagesdosen FTC/TDF verordnet wurden, finden sich für Lamivudin/ Abacavir (3TC/ABC) lediglich 1,7 Millionen Tagesdosen und für Lamivudin/ Zidovudin (3TC/AZT) nur mehr 0,9 Millionen Tagesdosen – der FTC/TDF-Anteil an den Tagesdosen liegt somit bei 73,5%, und damit bei den beschriebenen nahezu 75% [3].

Tabelle 3-20: Umstellung vorbehandelter Patienten: Beispielhafte Auswahl

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
2 NRTI + Dritter Partner			
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	einmal täglich je eine Filmtablette oral (2x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	einmal täglich eine Kapsel oral und einmal täglich je eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich je eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Fosamprenavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich je eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Lopinavir/ Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich zwei Filmtabletten oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Tipranavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich zwei Weichkapseln und zwei Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (9x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Saquinavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich zwei Filmtabletten oral, zweimal täglich eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (7x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Maraviroc + Emtricitabin/	zweimal täglich eine	kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Tenofoviridisoproxil	Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten) oder* zweimal täglich zwei Filmtabletten oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (5x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
2 NRTI + >1 Dritter Partner			
Etravirin + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich je eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (7x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich je eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (7x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Nevirapin + Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich eine Filmtablette oral und einmal täglich je eine Filmtablette oral (4x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
3 NRTI + Dritter Partner			
Darunavir + Ritonavir + Zidovudin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich je eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (7x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
1 NRTI + ≥1 Dritter Partner			
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir + Lamivudin	zweimal täglich je eine Filmtablette oral, zweimal täglich eine Kapsel oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (7x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
NRTI-freie Therapien			
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir	zweimal täglich je eine Filmtablette oral (6x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Lopinavir/ Ritonavir + Raltegravir	zweimal täglich zwei Filmtabletten oral und	kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
	zweimal täglich eine Filmtablette oral (6x365 Tabletten)		
Raltegravir + Maraviroc	zweimal täglich je eine Filmtablette oral (4x365 Tabletten) oder* zweimal täglich eine Filmtablette oral und zweimal täglich zwei Filmtabletten oral (6x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Darunavir + Atazanavir + Ritonavir	zweimal täglich je eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Kapsel oral (5x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
Kombination verschiedener NRTI			
Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin + Tenofoviridisoproxil	zweimal täglich eine Filmtablette oral und einmal täglich eine Filmtablette oral (3x365 Tabletten)	kontinuierlich	365
*bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [4]			

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

Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der Fachinformation entnommen [4-20].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-19). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) (zu bewertendes Arzneimittel)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	365
Eine individuelle antiretrovirale Therapie. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	365

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) (zu bewertendes Arzneimittel)	365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Rilpivirin: DDD 0,025 g x 365 Tage = 9,125 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl	
<i>2 NRTI + Dritter Partner</i>	
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	365 Tabletten/Jahr mit Efavirenz: DDD 0,6 g x 365 Tage = 219 g pro Jahr Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73,0 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	365 Tabletten/Jahr mit: Nevirapin: DDD 0,4 g x 365 Tage = 146 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	365 Kapseln/Jahr mit: Atazanavir: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 365 Tage = 36,5 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage =

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	89,425 g pro Jahr
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Fosamprenavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Fosamprenavir: DDD 0,7 g x 2 x 365 Tage = 511,0 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Lopinavir/ Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1.460 Tabletten/Jahr mit: Lopinavir: DDD 0,2 g x 4 x 365 Tage = 292 g pro Jahr Ritonavir: DDD 0,05 g x 4 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Tipranavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1.460 Tabletten/Jahr mit Tipranavir: DDD 0,25 g x 4 x 365 Tage = 365,0 g pro Jahr 1.460 Tabletten/Jahr mit

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Ritonavir: DDD 0,1 g x 4 x 365 Tage = 146 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Saquinavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1.460 Tabletten/Jahr mit Saquinavir: DDD 0,5 g x 4 x 365 Tage = 730 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 0,4 g x 2 x 365 Tage = 292 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Maraviroc: DDD 0,3 g x 2 x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr oder* 1.460 Tabletten/Jahr mit: Maraviroc: DDD 0,3 g x 4 x 365 Tage = 438 g

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
<i>2 NRTI + >1 Dritter Partner</i>	
Etravirin** + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Etravirin: DDD 0,2 g x 2 x 365 Tage = 146 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 0,4 g x 2 x 365 Tage = 292 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Nevirapin + Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	365 Tabletten/Jahr mit: Nevirapin: DDD 0,4 g x 365 Tage = 146 g pro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
(zweckmäßige Vergleichstherapie)	<p>Jahr</p> <p>730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 0,4 g x 2 x 365 Tage = 292 g pro Jahr</p> <p>365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr</p> <p>Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr</p>
<i>3 NRTI + Dritter Partner</i>	
<p>Darunavir + Ritonavir + Zidovudin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)</p>	<p>730 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr</p> <p>730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr</p> <p>730 Kapseln/Jahr mit: Zidovudin: DDD 0,25 x 2 x 365 Tage = 182,5 g pro Jahr</p> <p>365 Tabletten/Jahr mit: Emtricitabin: DDD 0,2 g x 365 Tage = 73 g pro Jahr</p> <p>Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr</p>
<i>1 NRTI + ≥1 Dritter Partner</i>	
<p>Raltegravir + Darunavir + Ritonavir + Lamivudin (zweckmäßige Vergleichstherapie)</p>	<p>730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 0,4 g x 2 x 365 Tage = 292 g pro Jahr</p> <p>730 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr</p> <p>730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr</p> <p>365 Tablette/Jahr mit: Lamivudin: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>NRTI-freie Therapien</i>	
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 0,4 g x 2 x 365 Tage = 292 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr
Lopinavir/ Ritonavir + Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1.460 Tabletten/Jahr mit: Lopinavir: DDD 0,2 g x 4 x 365 Tage = 292 g pro Jahr Ritonavir: DDD 0,05 g x 4 x 365 Tage = 73 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 0,4 g x 2 x 365 Tage = 292 g pro Jahr
Raltegravir + Maraviroc (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 0,4 g x 2 x 365 Tage = 292 g pro Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Maraviroc: DDD 0,3 g x 2 x 365 Tage = 219 g pro Jahr oder* 730 Tabletten/Jahr mit: Raltegravir: DDD 0,4 g x 2 x 365 Tage = 292 g pro Jahr 1.460 Tabletten/Jahr mit: Maraviroc: DDD 0,3 g x 4 x 365 Tage = 438 g pro Jahr
Darunavir + Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Darunavir: DDD 0,6 g x 2 x 365 Tage = 438 g pro Jahr 365 Kapseln/Jahr mit: Atazanavir: DDD 0,3 g x 365 Tage = 109,5 g pro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Jahr 730 Tabletten/Jahr mit: Ritonavir: DDD 0,1 g x 2 x 365 Tage = 73 g pro Jahr
<i>Kombination verschiedener NRTI</i>	
Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin + Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	730 Tabletten/Jahr mit: Abacavir: DDD 0,3 g x 2 x 365 Tage = 219 g pro Jahr Lamivudin: DDD 0,15 g x 2 x 365 Tage = 109,5 g pro Jahr Zidovudin: DDD 0,3 g x 2 x 365 Tage = 219 g pro Jahr 365 Tabletten/Jahr mit: Tenofoviridisoproxil: DDD 0,245 g x 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
*Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [4] **Etravirin ist nur in Kombination mit geboosterten Proteaseinhibitoren zugelassen [8]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zur Dosierung von FTC/RPV/TDF wurden der Fachinformation entnommen [2].

Die Angaben zu den Defined Daily Dose (DDD) von allen Substanzen wurden der amtlichen Auflistung der DDD des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) entnommen [21].

Die offiziellen DDD-Angaben zu allen Substanzen entsprechen der Dosierung der einzelnen Wirkstoffe, wie sie in der Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel angegeben sind [2, 4-20].

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

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) (zu bewertendes Arzneimittel)	3-Monatspackung: Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (EVIPLERA 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.725,49 €	3.244,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl		
<i>2 NRTI + Dritter Partner</i>		
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	3-Monatspackung: Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (ATRIPLA 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 3.755,01 €	3.222,11 €
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	3-Monatspackung: Nevirapin (VIRAMUNE 400 mg Retardtabletten 3x30 Stück): 1.307,37 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	1.244,00 € 2.092,18 €
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	3-Monatspackung: Atazanavir (REYATAZ 300 mg Hartkapseln 90 Stück): 2.510,60 € 3-Monatspackung: Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,94 €	2.188,50 € 147,97 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	3-Monatspackung: Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	2.092,18 €
Tipranavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1-Monatspackung: Tipranavir (APTIVUS 250 mg Weichkapseln 120 Stück): 945,93 € 3-Monatspackung bei einmal täglicher Gabe entspricht 0,75-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe von 2 Filmtabletten: Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,94 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	825,76 € 147,97 € 2.092,18 €
Saquinavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1-Monatspackung: Saquinavir (INVIRASE 500 mg Filmtabletten 120 Stück): 640,83 € 3-Monatspackung bei einmal täglicher Gabe entspricht 1,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe: Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,94 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	559,27 € 147,97 € 2.092,18 €
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1-Monatspackung: Raltegravir (ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 60 Stück): 883,36 €	771,11 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	3-Monatspackung: Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	2.092,18 €
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1-Monatspackung (bzw. 0,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe von 2 Filmtabletten**): Maraviroc (CELSENTRI 300 mg Filmtabletten 60 Stück): 1.073,00 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	936,75 € 2.092,18 €
<i>2 NRTI + >1 Dritter Partner</i>		
Etravirin + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1-Monatspackung: Etravirin (INTELENCE 200 mg Tabletten 60 Stück): 664,70 € 1-Monatspackung: Darunavir (PREZISTA 600 mg Filmtabletten 60 Stück): 975,94 € 3-Monatspackung bei einmal täglicher Gabe entspricht 1,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe: Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,94 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	559,83 € 822,02 € 147,97 € 2.092,18 €
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1-Monatspackung: Raltegravir (ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 60 Stück): 883,36 €	771,11 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	1-Monatspackung: Darunavir (PREZISTA 600 mg Filmtabletten 60 Stück): 975,94 € 3-Monatspackung bei einmal täglicher Gabe entspricht 1,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe: Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,94 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	822,02 € 147,97 € 2092,18 €
Nevirapin + Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	3-Monatspackung: Nevirapin (VIRAMUNE 400 mg Retardtabletten 3x30 Stück): 1.307,37 € 1-Monatspackung: Raltegravir (ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 60 Stück): 883,36 € 3-Monatspackung: Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.454,85 €	1.244,00 € 771,11 € 2092,18 €
<i>3 NRTI + Dritter Partner</i>		
Darunavir + Ritonavir + Zidovudin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1-Monatspackung: Darunavir (PREZISTA 600 mg Filmtabletten 60 Stück): 975,94 € 3-Monatspackung bei einmal täglicher Gabe entspricht 1,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe: Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,94 €	822,02 € 147,97 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	1-Monatspackung: Raltegravir (ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 60 Stück): 883,36 €	771,11 €
Lopinavir/ Ritonavir + Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	3-Monatspackung: Lopinavir/Ritonavir (KALETRA 200 mg/50 mg Filmtabletten 360 Stück): 2.530,64 € 1-Monatspackung: Raltegravir (ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 60 Stück): 883,36 €	2.142,30 € 771,11 €
Raltegravir + Maraviroc (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1-Monatspackung: Raltegravir (ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 60 Stück): 883,36 € 1-Monatspackung (bzw. 0,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe von 2 Filmtabletten**): Maraviroc (CELSENTRI 300 mg Filmtabletten 60 Stück): 1.073,00 €	771,11 € 936,75 €
Darunavir + Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1-Monatspackung: Darunavir (PREZISTA 600 mg Filmtabletten 60 Stück): 975,94 € 3-Monatspackung: Atazanavir (REYATAZ 300 mg Hartkapseln 90 Stück): 2.510,60 € 3-Monatspackung bei einmal täglicher Gabe entspricht 1,5-Monatspackung bei zweimal täglicher Gabe: Ritonavir (NORVIR 100 mg Filmtabletten 90 Stück): 169,94 €	822,02 € 2.188,50 € 147,97 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Kombination verschiedener NRTI</i>		
Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin + Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	1-Monatspackung: Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin (TRIZIVIR 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten 60 Stück): 1261,54 € 3-Monatspackung: Tenofoviridisoproxil (VIREAD 245 mg Filmtabletten 3x30 Stück) 1.564,02 €	1.054,40 € 1.335,42 €
* Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet. ** Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [4]		

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

Die Angaben in Tabelle 3-23 beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe (Stand 15. November 2013) [22].

Die in Tabelle aufgeführten Kosten basieren auf der ab 1. Januar 2013 gültigen Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten. Ab Januar 2014 gilt eine abweichende Berechnung, die aufgrund des Zeitpunktes der Dossiereinreichung nicht berücksichtigt wurde. Die Rechnung wird exemplarisch für Eviplera® 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (3x30 Stk./Packung) dargestellt:

Der Apothekenabgabepreis inklusive Mehrwertsteuer (AVP-B) beläuft sich auf **3.725,49 €** pro Packung und ergibt sich wie folgt:

Apothekeneinkaufspreis (AEP)

= Herstellerabgabepreis (ApU; 2.992,71 €) + Großhandelszuschlag (3,15%, jedoch höchstens 37,80 €) + Festzuschlag (0,70 €) = **3.031,21 €**

Apothekenabgabepreis (netto) (AVP-N)

= AEP (3.031,21 €) + 3% Apothekenzuschlag (90,94 €) + fixer Apothekenzuschlag (8,35 €) + Notfallpauschale (0,16 €) = **3.130,66 €**

AVP-B = AVP-N (3.130,66 €) + 19% Mehrwertsteuer (594,83 €) = **3.725,49 €**

Davon werden 16% (478,83 €) vom ApU (2.992,71 €) gemäß § 130a Abs. 1a SGB V [23] und 1,85 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [24] abgezogen².

Daraus ergeben sich Kosten für die GKV in der Höhe von **3.244,81** (3.725,49 - 478,83 - 1,85) € pro Packung (3x30 Stk./Packung).

Die Berechnung wurde entsprechend für die weiteren Arzneimittel durchgeführt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

² Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) (zu bewertendes Arzneimittel)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl				
<i>2 NRTI + Dritter Partner</i>				
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Darunavir +	Antiretroviral vorbehandelte	keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind			
Fosamprenavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Lopinavir/ Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Tipranavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Saquinavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	einmalig zu Beginn der Behandlung	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
<i>2 NRTI + >1 Dritter Partner</i>				
Etravirin + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Nevirapin + Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit	keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind			
<i>3 NRTI + Dritter Partner</i>				
Darunavir + Ritonavir + Zidovudin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
<i>1 NRTI + ≥ 1 Dritter Partner</i>				
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir + Lamivudin (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
<i>NRTI-freie Therapien</i>				
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Lopinavir/ Ritonavir + Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Raltegravir + Maraviroc (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	Erstes Jahr: 1 Folgejahre: 0	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0
Darunavir + Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
<i>Kombination verschiedener NRTI</i>				
Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin + Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32529)	Erstes Jahr: 1 Folgejahre: 0	Erstes Jahr: 1, Folgejahre: 0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

Maraviroc (MVC) darf nur angewendet werden, wenn über eine ausreichend validierte und empfindliche Testmethode nachgewiesen wurde, dass ausschließlich CCR5-tropes HIV-1 vorliegt [4].

Abacavir (ABC) sollte bei Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, nicht angewendet werden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist [17].

Für Tenofovir-haltige Arzneimittel wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) alle vier Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle drei Monate zu überwachen. Dessen ungeachtet sind hier keine Kosten für zusätzliche Leistungen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen, weil diese aus folgenden Gründen eben nicht „regelmäßig“ anfallen, und damit keine regelmäßigen Kosten-Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen:

1. Derzeit werden etwa 75-80% aller Patienten bereits mit einer TDF-haltigen Therapie behandelt. Das Regime, von dem auf FTC/RPV/TDF umgestellt wird, enthält damit mit einer 75-80%igen Wahrscheinlichkeit TDF. Entsprechend würden Kosten für zusätzliche Leistungen hier nur dann anfallen, wenn die der TDF-haltigen Vortherapie vor Umstellung weniger als ein Jahr betragen hätte.
2. Derzeit werden etwa 75-80% aller Patienten bereits mit einer TDF-haltigen Therapie behandelt. Das Regime, auf das umgestellt wird, also die zweckmäßige Vergleichstherapie, enthält damit mit einer Wahrscheinlichkeit von 75-80%igen Wahrscheinlichkeit ebenfalls TDF. Entsprechend fallen Kosten für zusätzliche Leistungen maximal nur bei 20-25% der therapeutischen Optionen innerhalb der individuellen antiretroviralen Therapie an.

Darüber hinaus bestehen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine weiteren regelmäßigen Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [2, 4-20]. Somit sind weitere hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	260,00 €
Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32529)	76,70 €

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

Bei der Anwendung von MVC ist vor Behandlungsbeginn eine genotypische Untersuchung des HI-Virus notwendig. Die Kosten der Untersuchung wurden dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen [25].

Bei der Anwendung von ABC ist vor Behandlungsbeginn eine Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels notwendig. Die Kosten der Untersuchung wurden dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) entnommen [26].

Des Weiteren bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [2, 4-20]. Somit sind hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Emtricitabin/ Ralpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera®) (zu bewertendes Arzneimittel)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA- Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl				
<i>2 NRTI + Dritter Partner</i>				
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA- Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA- Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und	keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind			
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Fosamprenavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Lopinavir/ Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Tipranavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Saquinavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die	Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	Erstes Jahr: 260,00 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 2.462.460,00 € Folgejahre: 0,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind			
<i>2 NRTI + >1 Dritter Partner</i>				
Etravirin + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Nevirapin + Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
<i>3 NRTI + Dritter Partner</i>				
Darunavir + Ritonavir + Zidovudin + Emtricitabin/	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von	keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind			
<i>1 NRTI + ≥1 Dritter Partner</i>				
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir + Lamivudin (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
<i>NRTI-freie Therapien</i>				
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
Lopinavir/ Ritonavir + Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI,	keine		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind			
Raltegravir + Maraviroc (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten (EBM 32821)	Erstes Jahr: 260,00 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 2.462.460,00 € Folgejahre: 0,00 €
Darunavir + Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	keine		
<i>Kombination verschiedener NRTI</i>				
Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin + Tenofovirdisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Test auf HLA-B*5701-Allel (EBM 32529)	Erstes Jahr: 76,70 € Folgejahre: 0,00 €	Erstes Jahr: 726.425,70 € Folgejahre: 0,00 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu

bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-18) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (Eviplera [®]) (zu bewertendes Arzneimittel)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	<u>13.159,51 €</u>	<u>124.633.719,21 €</u>
Eine individuelle antiretrovirale Therapie. Die jeweilige Zulassung der Präparate ist zu beachten. (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Spanne Erstes Jahr: 13.067,45 € - 31.742,47 € Folgejahre: 13.067,45 € - 31.482,47 €	Spanne Erstes Jahr: 123.761.818,95 € - 300.632.933,37 € Folgejahre: 123.761.818,95 € - 298.170.473,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl			
<i>2 NRTI + Dritter Partner</i>			
Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI,	<u>13.067,45 €</u>	<u>123.761.818,95 €</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind		
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	5.045,11 € + 8.484,95 € <u>13.530,06 €</u>	<u>128.143.198,26 €</u>
Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	8.875,58 € + 600,10 € + 8.484,95 € <u>17.960,63 €</u>	<u>170.105.126,73 €</u>
Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	10.001,24 € + 1.200,20 € + 8.484,95 € <u>19.686,39 €</u>	<u>186.449.799,69 €</u>
Fosamprenavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die	7.018,59 € + 1.200,20 € + 8.484,95 € <u>16.703,74 €</u>	<u>158.201.121,54 €</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind		
Lopinavir/ Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	8.688,22 € + 8.484,95 € <u>17.173,17 €</u>	<u>162.647.093,07 €</u>
Tipranavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	10.046,75 € + 2.400,40 € + 8.484,95 € <u>20.932,10 €</u>	<u>198.247.919,10 €</u>
Saquinavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	6.804,45 € + 1.200,20 € + 8.484,95 € <u>16.489,60 €</u>	<u>156.173.001,60 €</u>
Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit	9.381,84 € + 8.484,95 € <u>17.866,79 €</u>	<u>169.216.368,09 €</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind		
Maraviroc + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Erstes Jahr: 11.397,13 € + 8.484,95 € + 260,00 € <u>20.142,08 €</u> Folgejahre: 11.397,13 € + 8.484,95 € <u>19.882,08 €</u> oder** Erstes Jahr: 22.794,25 € + 8.484,95 € + 260,00 € <u>31.539,20 €</u> Folgejahre: 22.794,25 € + 8.484,95 € <u>31.279,20 €</u>	Erstes Jahr: <u>190.765.639,68 €</u> Folgejahre: <u>188.303.179,68 €</u> oder** Erstes Jahr: <u>298.707.763,20 €</u> Folgejahre: <u>296.245.303,20 €</u>
<i>2 NRTI + >1 Dritter Partner</i>			
Etravirin + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	6.811,27 € + 10.001,24 € + 1.200,20 € + 8.484,95 € <u>26.497,66 €</u>	<u>250.959.337,86 €</u>
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI,	9.381,84 € + 10.001,24 € + 1.200,20 € + 8.484,95 € <u>29.068,23 €</u>	<u>275.305.206,33 €</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind		
Nevirapin + Raltegravir + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	5.045,11 € + 9.381,84 € + 8.484,95 € <u>22.911,90 €</u>	<u>216.998.604,90 €</u>
<i>3 NRTI + ≥ 1 Dritter Partner</i>			
Darunavir + Ritonavir + Zidovudin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	10.001,24 € + 1.200,20 € + 3.972,48 € + 8.484,95 € <u>23.658,87 €</u>	<u>224.073.157,77 €</u>
<i>1 NRTI + ≥ 1 Dritter Partner</i>			
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir + Lamivudin (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	9.381,84 € + 10.001,24 € + 1.200,20 € + 2.560,23 € <u>23.143,51 €</u>	<u>219.192.183,21 €</u>
<i>NRTI-freie Therapien</i>			
Raltegravir + Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-	9.381,84 € + 10.001,24 € + 1.200,20 € <u>20.583,28 €</u>	<u>194.944.244,88 €</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind		
Lopinavir/ Ritonavir + Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	8.688,22 € + 9.381,84 € <u>18.070,06 €</u>	<u>171.141.538,26 €</u>
Raltegravir + Maraviroc (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Erstes Jahr: 8.688,22 € + 11.397,13 € + 260,00 € <u>20.345,35 €</u> Folgejahre: 8.688,22 € + 11.397,13 € <u>20.085,35 €</u> oder** Erstes Jahr: 8.688,22 € + 22.794,25 € + 260,00 € <u>31.742,47 €</u> Folgejahre: 8.688,22 € + 22.794,25 € <u>31.482,47 €</u>	Erstes Jahr: <u>192.690.809,85 €</u> Folgejahre: <u>190.228.349,85 €</u> oder** Erstes Jahr: <u>300.632.933,37 €</u> Folgejahre: <u>298.170.473,37 €</u>
Darunavir + Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die	10.001,24 € + 8.875,58 € + 1.200,20 € <u>20.077,02 €</u>	<u>190.149.456,42 €</u>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
	bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind		
<i>Kombination verschiedener NRTI</i>			
Abacavir/ Lamivudin/ Zidovudin + Tenofoviridisoproxil (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Antiretroviral vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind	Erstes Jahr: 12.828,53 € + 5.415,87 € + 76,70 € <u>18.321,10 €</u> Folgejahre: 12.828,53 € +5.415,87 € <u>18.244,40 €</u>	Erstes Jahr: <u>173.519.138,10 €</u> Folgejahre: <u>172.792.712,40 €</u>
^a : Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-18 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. * Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet. ** Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A-Induktoren [4]			

Die Berechnungen in der Tabelle 3-27 entsprechen den kompletten Jahrestherapiekosten für 2014 (12 Monate). An dieser Stelle ist zu beachten, dass FTC/RPV/TDF für nicht-vorbehandelte Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL bereits seit 2012 kommerziell in Deutschland erhältlich ist. Seit dem 29. November 2013 (CHMP-Opinion: 24. Oktober 2013 [27]) umfasst die zugelassene Indikation für FTC/RPV/TDF entsprechend der Zulassungserweiterung die gesamte Population der Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind. Die hier dargestellte antiretroviral vorbehandelte Patientenpopulation entspricht der Patientenpopulation der Zulassungserweiterung; die entsprechenden Berechnungen sind somit alle auf Basis der antiretroviral vorbehandelten Patientenpopulation erfolgt. Nicht-vorbehandelte Patienten wurden nicht berücksichtigt.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Im Folgenden werden die Kontraindikation von FTC/RPV/TDF und ihr Einfluss auf die Versorgungsanteile dargestellt [28]:

Eviplera[®] darf nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden, da es dadurch (aufgrund einer CYP3A-Enzyminduktion oder einer Erhöhung des Magen-pH) zu einem signifikanten Absinken der Plasmakonzentration von RPV und nachfolgend zu einem Verlust des therapeutischen Effekts von Eviplera[®] kommen kann:

- Antikonvulsiva, wie Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- antimykobakterielle Substanzen, wie Rifabutin, Rifampicin, Rifapentin
- Protonenpumpenhemmer, z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol,
- Rabeprazol
- systemisches Glukokortikoid Dexamethason, außer als Einzelgabe
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

Carbamazepin (Tegretal[®] [29] und andere), Oxcarbazepin (Trileptal[®] [30] und andere)

Carbamazepin und sein Metabolit Oxcarbazepin sind Antikonvulsiva, die zur Behandlung eines weiten Spektrums epileptischer Zustandsbilder Anwendung finden. Zusätzlich wird Carbamazepin auch zur Behandlung von Neuropathien sowie als Mood-Stabilizer in der Behandlung bipolarer Zustandsbilder eingesetzt.

Carbamazepin, in wesentlich geringerem Umfang auch Oxcarbazepin sind Induktoren des CYP450 3A4, weshalb eine gleichzeitige Verabreichung mit RPV zu einem Abfall der RPV-Plasmaspiegel führen würde.

Alternativ steht für die Behandlung epileptischer Zustandsbilder ein breites Spektrum alternativer Substanzen zur Verfügung. Aufgrund der Komplexität und hohen Individualisierung der antikonvulsiven Therapie macht eine detaillierte Aufstellung im

Rahmen dieses Dokuments wenig Sinn. Zur Behandlung von Neuralgischen Zustandsbildern stehen alternative Behandlungsansätze aus dem Bereich der Antikonvulsiva, wie z. B. Gabapentin (Neurontin[®] [31] und andere) zur Verfügung. Als Mood-Stabilizer stehen diverse weitere therapeutische Ansätze, wie Lithium, Valproat oder Antipsychotika zur Verfügung.

Phenobarbital (Luminal[®] [32] und andere)

Phenobarbital ist ein Barbitursäure-Derivat das angewendet wird zur Behandlung der Epilepsie (Grand-mal, Impulsiv-Petit-mal), zum Grand-mal-Schutz bei Petit-mal-Anfällen im Kindesalter sowie intravenös im Status epilepticus.

Phenobarbital wird umfassend hepatisch, auch unter Einbeziehung des CYP 450 3A Systems, metabolisiert und darf daher nicht zusammen mit RPV verabreicht werden.

Alternativ steht für die Behandlung epileptischer Zustandsbilder ein weites Spektrum alternativer Antikonvulsiva zur Verfügung. Die Prävention von Grand-mal Zustandsbildern bei pädiatrischem Petit-mal ist für Eviplera[®] aufgrund der Zulassungssituation nicht relevant. Für die akute Behandlung des Status epilepticus stehen andere intravenöse Behandlungsstrategien, wie Clonazepam (Rivotril[®] [33] und andere) oder anästhesiologische Verfahren zur Verfügung.

Phenytoin (Phenhydan[®] [34] und andere)

Phenytoin wird zur Behandlung epileptischer (Grand-mal und andere) Zustandsbilder sowie zur Prophylaxe epileptischer Ereignisse bei neurochirurgischen Eingriffen eingesetzt.

Phenytoin induziert das CYP 450 System (überwiegend das Isoenzym CYP 3A4), so dass die Plasmakonzentrationen von RPV, verringert werden können.

Zur Behandlung epileptischer Zustandsbilder stehen diverse andere antikonvulsive Behandlungsstrategien zur Verfügung. Zur Prophylaxe epileptischer Ereignisse bei neurochirurgischen Eingriffen stehen zumindest in beschränktem Umfang andere intravenöse Antikonvulsiva, wie z. B. Clonazepam (Rivotril[®] [33]) zur Verfügung. Die klinische Relevanz, bzw. Häufigkeit ist aber aufgrund der geringen Zahl neurochirurgischer Eingriffe gering.

Rifabutin (Mycobutin[®] [35]), Rifampicin (Eremfat[®] [36] und andere), Rifapentin

Rifampicin wird eingesetzt zur Kombinationstherapie der Tuberkulose sowie je nach Darreichungsform auch zur Kombinationsbehandlung bei Lepra und Buruli ulcer sowie zur Therapie von Infektionen mit sensiblen „atypischen“ Mykobakterien und zur Meningokokken-Meningitis-Prophylaxe.

Rifampicin ist einer der stärksten bekannten Induktoren des CYP 450 3A4 und kann daher zu einem erheblichen Abfall des RPV-Plasmaspiegels führen, weshalb eine Kombination nicht erfolgen darf. Auch eine Kombination mit Analoga, wie Rifabutin (Mycobutin[®] [35]) oder Rifapentin (in Deutschland nicht verfügbar) ist trotz derer deutlich geringerer enzyminduzierender Eigenschaften nicht möglich.

Rifampicin und seine Analoga gehören zur Gruppe der oralen Erstlinien-Tuberkulostatika und nehmen in der Initial- und Langzeittherapie der Tuberkulose eine zentrale Stellung ein. Wenn auch für viele Patienten weitere wirksame orale Tuberkulostatika wie Isoniazid, Pyrazinamid oder Ethambutol zur Verfügung stehen, kann es dennoch notwendig sein, die antiretrovirale Therapie zu Gunsten einer effektiven tuberkulostatischen Therapie kurzfristig zur Verhinderung von Interaktionen umzustellen.

Zur Prophylaxe von Meningokokken-Meningitiden stehen alternativ entsprechende Impfstoffe zur Verfügung.

Protonenpumpenhemmer, z. B. Omeprazol (Antra[®] [37] und andere), Esomeprazol (Nexium[®] [38] und andere), Lansoprazol (Agopton[®] [39] und andere), Pantoprazol (Pantozol[®] [40] und andere), Rabeprazol (Pariet[®] [41] und andere)

Protonenpumpenhemmer werden zur Therapie, sowie primär- und sekundär-Prophylaxe refluxbedingter Erkrankungen des Ösophagus, zur Therapie und Prophylaxe säureinduzierter oder säureunterstützter Ulzera im Bereich von Ösophagus, Magen und Duodenum sowie in Kombination mit Antibiotika zur Eradikationstherapie von *Helicobacter pylori* eingesetzt. Protonenpumpenhemmer inaktivieren die zur Erreichung des physiologisch im Magen herrschenden pH-Wertes notwendigen Protonenpumpen irreversibel. Auch nach Absetzen hält die Wirkung so lange an, bis neue Protonenpumpen exprimiert werden.

Die Resorption von RPV aus dem Gastrointestinaltrakt ist säureabhängig. Eine vollständige Blockade von Protonenpumpen mit konsekutivem Anstieg des pH-Wertes führt zu einer deutlichen Reduktion (AUC -40%) der Resorption von RPV, weshalb eine Kombination nicht erfolgen darf.

Alternativ stehen H₂-Rezeptorantagonisten zur Verfügung, die eine reversible Blockade der Säureproduktion des Magens ermöglichen. Wenn auch Substanzen, wie Cimetidin (Tagamet[®] [42] und andere) oder Ranitidin (Ranitidin STADA[®] [43] und andere) wiederum Interaktionen über das Cytochrom P450 System auslösen können, steht z. B. mit Famotidin (Famotidin STADA[®] [44] und andere) eine Substanz mit geringer Interaktionswahrscheinlichkeit zur Verfügung. Auch hier ist jedoch darauf zu achten, dass ein striktes Dosierungsschema (Einnahme der H₂-Antagonisten mindestens 12 Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach Einnahme von Eviplera[®]) angewendet wird.

Systemisches Glukokortikoid Dexamethason, außer als Einzelgabe

Dexamethason wird als Glukokortikoid für ein breites Spektrum inflammatorischer, immunologischer und maligner Formenkreise eingesetzt. Zum Indikationsspektrum zählen u. a. Hirnödeme, schwerer akuter Asthmaanfall, orale Anfangsbehandlung ausgedehnter, schwerer, akuter Hauterkrankungen, orale Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen, wie systemischer Lupus, aktive rheumatoide Arthritis mit schwerer progredienter Verlaufsform, schwere Infektionskrankheiten mit toxischen Zuständen, Palliativtherapie maligner Tumoren.

Dexamethason wird erheblich über das CYP 450 3A System metabolisiert und hat selbst komplexe Einflüsse auf dieses System mit deutlicher Induktion von CYP 450 3A4, weshalb eine Kombination mit RPV zu einem Abfall des Plasmaspiegels führen kann.

Wenn auch die meisten alternativen Glukokortikoide über das CYP 450 3A System metabolisiert werden, so stehen dennoch weitere systemisch anzuwendende natürliche Glukokortikoide, wie z. B. Prednisolon (Decortin[®]H [45] und andere), Prednison (Decortin[®] [46] und andere) oder synthetische Glukokortikoide z. B. Triamcinolon (Volon[®] [47] und andere) oder lokale Zubereitungsformen mit geringer systemischer Exposition als alternative Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (Hypericum perforatum) (Neuroplant[®] [48] und andere)

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

Johanniskraut ist ein starker Induktor des CYP 450 3A4 Systems und darf daher nicht in Kombination mit RPV eingesetzt werden.

Johanniskraut wird in den meisten Leitlinien nicht mehr zur Therapie depressiver Zustandsbilder empfohlen. Alternativ stehen chemisch definierte Serotoninwiederaufnahmehemmer, wie z. B. Sertralin (Zoloft[®] [49] und andere) oder kombinierte Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer zur Verfügung.

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

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

In der hier vorgelegten klinischen Studie GS106 zu antiretroviral **vorbearbeiteten** Patienten haben insgesamt 8,5% der Patienten die Behandlung mit FTC/RPV/TDF innerhalb von 24 Wochen abgebrochen. Im klinischen Versorgungsalltag sind deutlich niedrigere Abbruchraten von ca. 5% für FTC/RPV/TDF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten zu erwarten. Die Patienten werden in einem Studien-Setting enger und intensiver monitoriert, gerade wenn wie hier bei einer Open-Label-Studie Arzt und Patient bekannt ist, dass es sich um eine neue Medikation handelt.

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

Bezeichnung der Patientenpopulation	Antiretroviral vorbehandelte Patienten
Zielpopulation	9.471
davon Patienten ohne Kontraindikation	9.471
davon Patienten, die die Behandlung nicht abbrechen (geschätzte Abbruchrate: 5%)	8.997

Aufgrund der Vorteile sowie der breiten Einsatzmöglichkeit von FTC/RPV/TDF (sehr gute Wirksamkeit, außerordentlich gutes Verträglichkeitsprofil, Wirksamkeit bei Patienten mit Resistenzen gegen andere Substanzklassen aus dem Bereich der dritten Partner, Formulierung als STR) ist hinsichtlich des Einsatzes bei antiretroviral vorbehandelten Patienten davon auszugehen, dass der Einsatz rasch und dynamisch ist und sich auf diesem Level einpendelt. Vor diesem Hintergrund wird erwartet, dass im ersten Jahr (2014) etwa 9% (852) der antiretroviral vorbehandelten Patienten im Jahresmittel auf FTC/RPV/TDF eingestellt werden. In den Jahren 2015 und 2016 wird ein vergleichbarer Marktanteil von jeweils 9% (852) (Jahresmittel 2015 und 2016) erwartet.

An dieser Stelle ist zu beachten, dass FTC/RPV/TDF für nicht-vorbehandelte Patienten mit einer Ausgangsviruslast ≤ 100.000 Kopien/mL bereits seit 2012 kommerziell in Deutschland erhältlich ist. Die Zulassungserweiterung auf die antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind erfolgte am 29. November 2013 (CHMP-Opinion: 24. Oktober 2013 [27]).

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

Durch Behandlungsabbrecher reduziert sich die Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten in der Zielpopulation (siehe 3.2.4) auf 8.997. Für die Kalkulation der erwarteten Jahrestherapiekosten für 2015 und 2016 wird für diese Berechnung von einer annähernd gleichen Anzahl an HIV/Aids-Patienten ausgegangen, die in diesen Jahren ihre Therapie wechseln.

Unter der Berücksichtigung der kumulativen Patientenzahlen und der erwarteten Versorgungsanteile von 9% für 2014 (810 Patienten aus dem Jahr 2014), 9% für 2015 (810 Patienten aus dem Jahr 2015 + 810 Patienten aus dem Jahr 2014) und 9% für 2016 (810 Patienten aus dem Jahr 2016 + 810 Patienten aus dem Jahr 2015 + 810 Patienten aus dem Jahr 2014) reduzieren sich die GKV-relevanten Kosten auf 10.659.203,10 € im Jahr

2014. Für die Jahre 2015 und 2016 würden GKV-relevante Kosten von 21.318.406,20 € bzw. 31.977.609,30 € anfallen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

Die aktuellen Preisangaben wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. November 2013 [22]) entnommen. Informationen zu den zusätzlichen GKV-Leistungen sowie zu den Dosierungen beruhen auf den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel [2, 4-20]. Die Angaben zu den DDD stammen aus der amtlichen Auflistung des WiDO [21].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

- [1] Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 04_2012.2 vom 22. Februar. 2012. URL: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/LL%20ART%20aktuell.pdf> (aufgerufen am: 02.09.2013).
- [2] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember. 2013.
- [3] Kern WV. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2013. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2013.
- [4] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Celsentri 300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: September. 2013.
- [5] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: März. 2013.
- [6] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Atripla 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten (Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Mai. 2013.
- [7] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Epivir 300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: April. 2013.
- [8] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: März. 2013.
- [9] Roche Pharma AG. Fachinformation Invirase 500 mg Filmtabletten (Saquinavir). Stand der Information: Juli. 2013.

- [10] MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation Isentress 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Juli. 2013.
- [11] AbbVie Ltd. Fachinformation Kaletra 200 mg/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Mai. 2013.
- [12] AbbVie Ltd. Fachinformation Norvir 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: Februar. 2013.
- [13] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Oktober. 2013.
- [14] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir 250 mg Filmtabletten (Zidovudin). Stand der Information: August. 2013.
- [15] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Reyataz 150 mg/200 mg/300 mg Hartkapseln (Atazanavir). Stand der Information: Mai. 2013.
- [16] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: Februar. 2013.
- [17] ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Trizivir 300 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: April. 2013.
- [18] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Mai. 2013.
- [19] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 400 mg Retardtabletten (Nevirapin). Stand der Information: April. 2013.
- [20] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten (Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juli. 2013.
- [21] Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD-Angaben. 12. Auflage Ausgabe. Berlin: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO); 2013.
- [22] Lauer-Taxe online. 2013 [15.11.2013]; Verfügbar unter: <http://www2.lauer-fischer.de/home/>.
- [23] Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 3 des Gesetzes vom 26. Juni 2013 (BGBl. I S. 1738) geändert worden ist, § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer (2013).
- [24] Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 3 des Gesetzes vom 26. Juni 2013 (BGBl. I S. 1738) geändert worden ist, § 130 Rabatt (2013).
- [25] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 32821 Genotypische Untersuchung des HI-Virus vor Gabe CCR5-Korezeptor-Antagonisten. 2013.
- [26] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. 32529 HLA - Typisierung. 2013.
- [27] European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Eviplera Emtricitabine / Rilpivirine / Tenofovir Disoproxil. Summary of opinion (post authorisation). EMA/CHMP/656293/2013. 2013.
- [28] Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M, Hrsg. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2008.

- [29] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tegretal 600 mg retard (Carbamazepin). Stand der Information: Februar. 2013.
- [30] Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Trileptal 150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten (Oxcarbazepin). Stand der Information: Mai. 2013.
- [31] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Neurontin 600/800 mg Filmtabletten (Gabapentin). Stand der Information: April. 2013.
- [32] Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Luminal 100 mg/Tablette und Luminaletten 15 mg/Tablette (Phenobarbital). Stand der Information: August. 2013.
- [33] Roche Pharma AG. Fachinformation Rivotril 0,5 mg/2 mg Tabletten und Rivotril 2,5 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (Clonazepam). Stand der Information: Dezember. 2012.
- [34] Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Phenhydhan 100 mg Tabletten (Phenytoin). Stand der Information: Dezember. 2012.
- [35] PHARMACIA GmbH. Fachinformation Mycobutin 150 mg Kapseln (Rifabutin). Stand der Information: Februar. 2010.
- [36] RIEMSER Pharma GmbH. Fachinformation Eremfat 150 mg/300 mg/450 mg/600 mg Filmtabletten (Rifampicin). Stand der Information: Dezember. 2012.
- [37] AstraZeneca GmbH. Fachinformation Antra MUPS 10 mg/ 20 mg magensaftresistente Tabletten (Omeprazol). Stand der Information: Oktober. 2013.
- [38] AstraZeneca GmbH. Fachinformation Nexium mups 20 mg/ 40 mg magensaftresistente Tabletten (Esomeprazol). Stand der Information: August. 2013.
- [39] Takeda GmbH. Fachinformation Agopton 15 mg/ 30 mg Kapseln (Lansoprazol). Stand der Information: November. 2012.
- [40] Takeda GmbH. Fachinformation Pantozol 40 mg magensaftresistente Tabletten (Pantoprazol). Stand der Information: Februar. 2013.
- [41] Eisai GmbH. Fachinformation Pariet 10 mg/ 20 mg magensaftresistente Tabletten (Rabeprazol). Stand der Information: März. 2013.
- [42] acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Cimetidin acis[®] (Cimetidin). Stand der Information: Juni. 2011.
- [43] STADApHarm GmbH. Fachinformation Ranitidin STADA[®] 150/300 mg Filmtabletten (Ranitidin). Stand der Information: November. 2011.
- [44] STADApHarm GmbH. Fachinformation Famotidin STADA[®] 20 mg/40 mg Filmtabletten (Famotidin). Stand der Information: März. 2011.
- [45] Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin[®] H Tabletten (Prednisolon). Stand der Information: Mai. 2013.
- [46] Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin[®] Tabletten (Prednison). Stand der Information: April. 2013.
- [47] Dermapharm AG. Fachinformation Volon 4 mg/8 mg/16 mg (Triamcinolon). Stand der Information: April. 2011.
- [48] Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG. Fachinformation Neuroplant 600 mg Filmtablette (Johanniskraut-Trockenextrakt). Stand der Information: Juni. 2010.
- [49] Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Zoloft 50 mg/100 mg Filmtabletten (Sertralin). Stand der Information: Juli. 2013.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren die Fachinformation von Eviplera[®] (Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil [FTC/RPV/TDF]) [1]. Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

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

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

Dosierung

Erwachsene: Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Eviplera einmal täglich oral. Eviplera muss zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Eviplera angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen FTC, RPV und TDF auch als Einzelpräparate zur Verfügung. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu diesen Arzneimitteln.

Wenn ein Patient die Einnahme von Eviplera 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 fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Eviplera um mehr als 12 Stunden versäumt, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn ein Patient innerhalb von vier Stunden nach der Einnahme von Eviplera erbricht, sollte er eine weitere Eviplera Tablette zum Essen einnehmen. Wenn ein Patient später als vier Stunden nach der Einnahme von Eviplera erbricht, ist bis zur nächsten gewohnten Einnahme keine weitere Eviplera Dosis erforderlich.

Dosisanpassung: Falls Eviplera gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, wird für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung von Rifabutin empfohlen, eine zusätzliche 25 mg-Tablette RPV pro Tag gleichzeitig mit Eviplera einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eviplera wurde nicht bei Patienten im Alter von über 65 Jahren untersucht. Bei älteren Patienten sollte Eviplera mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Die Behandlung mit Eviplera führte zu einem frühzeitigen geringfügigen Anstieg des mittleren Serumkreatininspiegels, der im Zeitverlauf stabil blieb und als klinisch nicht relevant angesehen wird (siehe Abschnitt 4.8).

Begrenzte Daten aus klinischen Studien sprechen für eine einmal tägliche Dosierung von Eviplera bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50-80 mL/min). Für die Eviplera-Wirkstoffe FTC und TDF wurden jedoch keine Daten zum Langzeit-Sicherheitsprofil bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung erhoben. Eviplera sollte deshalb bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung nur dann eingesetzt werden, wenn der potentielle Nutzen der Behandlung gegenüber dem potentiellen Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die Anwendung von Eviplera wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 mL/min). Bei diesen Patienten ist eine Anpassung des Dosierungsintervalls von FTC und TDF erforderlich, die mit der Kombinationstablette nicht möglich ist (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Eviplera bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung (Klasse A oder B nach Child Pugh Turcotte [CPT]) vor. Eine Dosisanpassung von Eviplera bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Eviplera sollte bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT Klasse C) wurde Eviplera nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Eviplera bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eviplera bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Eviplera muss einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Es wird empfohlen, Eviplera im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerdrückt werden, da dies die Resorption von Eviplera beeinträchtigen kann.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Eviplera darf nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden, da es dadurch (aufgrund einer CYP3A Enzyminduktion oder einer Erhöhung des Magen-pH) zu einem signifikanten Absinken der Plasmakonzentration von RPV und nachfolgend zu einem Verlust des therapeutischen Effekts von Eviplera kommen kann:

- Antikonvulsiva, wie Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- antimykobakterielle Substanzen, wie Rifampicin, Rifapentin
- Protonenpumpenhemmer, z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol
- systemisches Glukokortikoid Dexamethason, außer als Einzelgabe
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

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

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

Virologisches Versagen und Resistenzentwicklung

Eviplera wurde nicht bei Patienten nach virologischem Versagen einer anderen antiretroviralen Therapie untersucht. Es liegen nicht genügend Daten vor, um die Anwendung bei Patienten mit vorherigem Versagen einer NNRTI-haltigen Therapie zu empfehlen. Die Anwendung von Eviplera sollte von einem Resistenztest begleitet werden und/oder historische Resistenzdaten sollten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1).

In der gepoolten Analyse der Wirksamkeit der zwei klinischen Studien der Phase 3 (C209 [ECHO] und C215 [THRIVE]) über 96 Wochen wiesen Patienten unter FTC/TDF + RPV mit

einer Baseline Viruslast von >100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL ein höheres Risiko für virologisches Versagen auf (17,6% unter RPV versus 7,6% unter EFV) als Patienten mit einer Baseline Viruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL (5,9% unter RPV versus 2,4% unter EFV). Bei Patienten unter FTC/TDF + RPV betrug die Rate des virologischen Versagens 9,5% zu Woche 48 und 11,5% zu Woche 96, im Behandlungsarm FTC/TDF + EFV lag sie bei 4,2% bzw. 5,1%. In der Analyse von Woche 48 und Woche 96 war der Unterschied in der Rate neuen virologischen Versagens zwischen dem RPV- und dem EFV-Arm statistisch nicht signifikant. Bei Patienten mit einer Baseline Viruslast von >100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, war die Rate der therapiebedingten Resistenz gegen die Klasse der NNRTI höher. Im Vergleich entwickelten mehr Patienten mit virologischem Versagen unter RPV eine 3TC/FTC-assoziierte Resistenz als Patienten mit virologischem Versagen unter EVF (siehe Abschnitt 5.1).

Kardiovaskulär

In suprathérapeutischen Dosen (75 mg und 300 mg einmal täglich) war RPV im Elektrokardiogramm (EKG) mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls assoziiert (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2). Die Gabe von RPV in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich ist nicht mit einem klinisch relevanten Effekt auf die QTc-Zeit assoziiert. Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera mit Arzneimitteln mit bekanntem Risiko für Torsade de Pointes sollte mit Vorsicht erfolgen.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Eviplera sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die FTC, TDF oder andere Cytidin-Analoga, wie z. B. 3TC, enthalten (siehe Abschnitt 4.5). Eviplera darf nicht gleichzeitig mit RPV angewendet werden, es sei denn, dass die Anwendung für die Dosisanpassung mit Rifabutin erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5). Eviplera darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

Gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Didanosin (ddI): Diese wird nicht empfohlen, da die Exposition von ddI nach der gleichzeitigen Anwendung mit TDF signifikant erhöht ist, wodurch das Risiko für ddI-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5). Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet.

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Eviplera wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 mL/min). Bei diesen Patienten ist eine Anpassung des Dosierungsintervalls von FTC und TDF erforderlich, die mit der Kombinationstablette nicht möglich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel sollte die Einnahme von Eviplera vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Einnahme von Eviplera und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar ist, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden in der klinischen Praxis im Zusammenhang mit der Einnahme von TDF berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Eviplera zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) alle vier Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle drei Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung, darunter Patienten, die bereits renale Nebenwirkungen während der Anwendung von Adefovirdipivoxil entwickelt hatten, sollte eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erwogen werden.

Bei allen Patienten mit einem Serumphosphatspiegel $<1,5$ mg/dL (0,48 mmol/L) oder einer auf <50 mL/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Eviplera erhalten, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe „Proximale Tubulopathie“ in Abschnitt 4.8). Da es sich bei Eviplera um ein Kombinationsarzneimittel handelt und die Dosierungsintervalle der einzelnen Wirkstoffe nicht geändert werden können, muss bei Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance nachgewiesenermaßen auf <50 mL/min oder der Serumphosphatspiegel auf $<1,0$ mg/dL (0,32 mmol/L) gesunken ist, die Therapie mit Eviplera abgebrochen werden. Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Eviplera angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen FTC, RPV und TDF auch als Einzelpräparate zur Verfügung.

Wirkung auf die Knochen

Für beide Phase 3-Studien (C209 und C215) wurde eine Substudie mit DEXA-Scan (Dual Energy X-ray Absorptiometry) durchgeführt, die die Auswirkung von RPV auf die Veränderung der Ganzkörper-Knochenmineraldichte (BMD) und des Knochenmineralgehalts (BMC) zu Woche 48 und Woche 96 im Vergleich zu Kontrollgruppen sowohl insgesamt als auch getrennt nach Basistherapie untersuchten. Die DEXA-Substudien zeigten ein leichtes, aber statistisch signifikantes Absinken der Ganzkörper-BMD und des BMC im Vergleich zum Ausgangswert, das für RPV und die Kontrollgruppe zu Woche 48 und Woche 96 vergleichbar war. Es bestand kein Unterschied in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für Ganzkörper-BMD oder BMC unter RPV im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in der Gesamtpopulation wie auch bei Patienten unter einer Basistherapie mit TDF.

In einer kontrollierten klinischen Studie über 144 Wochen, die TDF mit d4T in Kombination mit 3TC und EFV bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten verglich, wurde in beiden Behandlungsgruppen ein leichtes Absinken der BMD der Hüfte und Wirbelsäule beobachtet. Das Absinken der BMD der Wirbelsäule und die Veränderungen der Knochen-Biomarker gegenüber dem Ausgangswert waren nach 144 Wochen signifikant größer in der mit TDF behandelten Patientengruppe. Das Absinken der BMD der Hüfte war in dieser Gruppe bis zur Woche 96 signifikant größer. Es bestand allerdings kein erhöhtes Fraktur-Risiko oder kein Anzeichen auf klinisch relevante Knochenanomalien über 144 Wochen.

Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei Verdacht auf Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

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

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

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

Bitte beachten Sie bei gleichzeitiger antiretroviraler Therapie zur Behandlung einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eviplera bei der Therapie der chronischen HBV-Infektion wurden nicht bestimmt. In pharmakodynamischen Studien haben FTC und TDF einzeln und in Kombination eine Aktivität gegen HBV gezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

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

Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eviplera wurden nicht bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen bestimmt. Die Pharmakokinetik von FTC wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. FTC wird nur unwesentlich durch Leberenzyme metabolisiert, sodass der Einfluss von Leberfunktionsstörungen begrenzt sein sollte. Bei Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Leberinsuffizienz (CPT Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung von RPV erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT Klasse C) wurde RPV nicht untersucht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von TDF wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht und es ist keine Dosisanpassung bei diesen Patienten erforderlich.

Es ist es unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörungen eine Anpassung der Dosierung von Eviplera erforderlich wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Eviplera sollte bei Patienten mit mittelgradiger

Leberfunktionsstörung (CPT Klasse B) mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT Klasse C) wird nicht empfohlen.

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

Laktatazidose

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

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

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

Patienten mit einem erhöhten Risiko müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

Lipodystrophie

Die ART wurde mit einer Körperfett-Umverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Zusammenhang gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und PI sowie der Lipoatrophy und NRTI hergestellt. Patientenspezifische Faktoren wie höheres Alter und arzneimittelspezifische Faktoren, wie die längere Dauer der antiretroviralen Therapie und damit einhergehende Stoffwechselstörungen wurden mit einem erhöhten Lipodystrophie-Risiko in Verbindung gebracht. Im Rahmen der klinischen Untersuchung muss der Patient

auch auf körperliche Anzeichen einer Fettumverteilung untersucht werden. Eine Bestimmung der Serum-Lipide und des Blutzuckers beim nüchternen Patienten sollte erwogen werden. Störungen des Fetthaushalts sollten je nach klinischer Notwendigkeit behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Mitochondriale Dysfunktion

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

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

Osteonekrose

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

Ältere Patienten

Die Anwendung von Eviplera bei Patienten im Alter von über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Eviplera Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Sonstige Bestandteile

Eviplera enthält Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund dürfen Patienten mit seltenen, erblichen Krankheiten, wie einer Galaktose-Intoleranz, einem Laktase-Mangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption, dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Eviplera enthält den Farbstoff Gelborange S, Aluminiumsalz (E110), der bei manchen Personen allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Eviplera durchgeführt. Da Eviplera FTC, RPV und TDF enthält, können alle Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter Eviplera auftreten. Wechselwirkungsstudien mit diesen Wirkstoffen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

RPV wird vorwiegend durch CYP P450 3A metabolisiert. Arzneimittel mit CYP3A induzierender oder hemmender Wirkung können daher die Clearance von RPV beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

Bei gleichzeitiger Anwendung von Eviplera und CYP3A-induzierenden Arzneimitteln wurde ein Absinken der Plasmakonzentration von RPV beobachtet, das nachfolgend zu einem potentiellen Verlust der therapeutischen Wirkung von Eviplera führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Eviplera mit Protonenpumpenhemmern wurde (aufgrund eines Anstiegs des Magen-pH) ein Absinken der Plasmakonzentration von RPV beobachtet, das in Folge zu einem potentiellen Verlust der therapeutischen Wirkung von Eviplera führen kann (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Als Fixkombination sollte Eviplera nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die einen der Wirkstoffe FTC, RPV oder TDF enthalten.

Aufgrund der Ähnlichkeit mit FTC sollen keine anderen Cytidin-Analoga wie 3TC gleichzeitig mit Eviplera angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). Eviplera soll nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

ddI: Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und ddI wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 1).

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

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

Andere NNRTI: Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und anderen NNRTI wird nicht empfohlen.

Bei gleichzeitiger Anwendung wird Vorsicht empfohlen

CYP P450 Hemmer: Bei gleichzeitiger Anwendung von Eviplera und Arzneimitteln, welche die Enzymaktivität von CYP3A hemmen, wurde ein Anstieg der Plasmakonzentration von RPV beobachtet.

QT-verlängernde Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko für Torsade de Pointes erhöhen, sollte mit Vorsicht erfolgen. Die Informationen zu einer potentiellen pharmakodynamischen Wechselwirkung zwischen RPV und Arzneimitteln, die im Elektrokardiogramm das QTc-Intervall verlängern, sind begrenzt. In einer Studie an Probanden bewirkten suprathérapeutische Dosen von RPV (75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) im EKG eine Verlängerung des QTc-Intervalls (siehe Abschnitt 5.1).

P-Glykoprotein-Substrate: In vitro hemmt RPV das P-Glykoprotein (der IC₅₀-Wert beträgt 9,2 µM). In einer klinischen Studie beeinflusste RPV die Pharmakokinetik von Digoxin nicht signifikant. Dennoch kann nicht ganz ausgeschlossen werden, dass RPV die Verfügbarkeit von anderen durch P-Glykoprotein transportierten Arzneimitteln erhöht, die empfindlicher gegenüber der intestinalen P-Glykoproteinhemmung sind (z. B. Dabigatranetexilat).

RPV hemmt die aktive renal-tubuläre Sekretion von Kreatinin. Über denselben Mechanismus kann die Exposition gegenüber Metformin erhöht werden. Bei Beginn oder Beendigung einer gleichzeitigen Behandlung mit RPV und Metformin sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden.

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von Eviplera und gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 1 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
ANTIINFEKTIVA		
Antimykotika		
Nukleosidische oder Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI/N[t]RTI)		
Didanosin/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Didanosin (400 mg einmal täglich)/ Rilpivirin ¹	Didanosin: AUC: ↑ 12 % C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Didanosin/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin führt zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40-60 %, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin 400 mg täglich war mit einer signifikanten Abnahme der CD4-Zellzahl assoziiert. Diese ist möglicherweise durch eine intrazelluläre Interaktion verursacht, die zu einem Anstieg an phosphoryliertem (d. h. aktivem) Didanosin führte. Wurde eine auf 250 mg verringerte Didanosin-Dosis gleichzeitig mit Tenofoviridisoproxilfumarat angewendet, wurde bei verschiedenen untersuchten Kombinationen eine hohe Rate an virologischem Versagen bei der Behandlung der HIV-1-Infektion berichtet.	
Proteasehemmer (PI) – geboostert (gemeinsame Anwendung mit niedrig dosiertem Ritonavir)		
Atazanavir/Ritonavir/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Ritonavir-geboosterten PI führt zu einem
Atazanavir/Ritonavir/ Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
	untersucht.	Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin (Hemmung der CYP3A-Enzyme).
Atazanavir (300 mg einmal täglich)/Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Darunavir/Ritonavir/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Darunavir (800 mg einmal täglich)/Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Rilpivirin ¹	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 130 % C _{min} : ↑ 178 % C _{max} : ↑ 79 %	
Darunavir (300 mg einmal täglich)/Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Lopinavir/Ritonavir/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Lopinavir (400 mg zweimal täglich)/Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Rilpivirin ¹ (Weichkapsel)	Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 %	
Lopinavir (400 mg zweimal täglich)/Ritonavir (100 mg	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
zweimal täglich/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	
CCR5 Antagonisten		
Maraviroc/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Es sind keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Keine Dosisanpassung erforderlich.
Maraviroc/ Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Maraviroc (300 mg zweimal täglich)/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir-Konzentrationen wurden nicht gemessen, kein Effekt erwartet.	
Integrase-Strangtransfer-Hemmer		
Raltegravir/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Es sind keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Keine Dosisanpassung erforderlich.
Raltegravir/ Rilpivirin	Raltegravir: AUC: ↑ 9 % C _{min} : ↑ 27 % C _{max} : ↑ 10 % Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Raltegravir (400 mg zweimal täglich)/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (Wechselwirkungsmechanismus nicht bekannt) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Andere antivirale Substanzen		
Ribavirin	Wechselwirkungen mit den	Es sind keine klinisch relevanten

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
	Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Keine Dosisanpassung erforderlich.
Telaprevir (750 mg alle 8 Stunden)/ Rilpivirin	Telaprevir: AUC: ↓ 5 % C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↓ 3 % Rilpivirin: AUC: ↑ 78 % C _{min} : ↑ 93 % C _{max} : ↑ 49 %	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Antimykotika		
Ketoconazol/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Azol-Antimykotika kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin führen (Hemmung der CYP3A-Enzyme). Bei einer Dosis von 25 mg Rilpivirin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Ketoconazol (400 mg einmal täglich)/ Rilpivirin ¹	Ketoconazol: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔	
Fluconazol ² Itraconazol ² Posaconazol ² Voriconazol ²	Rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 %	
Ketoconazol/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifabutin/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung kann einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken (CYP3A-Enzyminduktion). Wenn Eviplera gleichzeitig mit Rifabutin angewendet wird, wird für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung von Rifabutin empfohlen, eine zusätzliche 25 mg-Tablette Rilpivirin pro Tag gleichzeitig mit Eviplera einzunehmen.
Rifabutin (300 mg einmal täglich)/ Rilpivirin ³	Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-Desacetylrifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
Rifabutin (300 mg einmal täglich)/ Rilpivirin (25 mg einmal täglich) Rifabutin (300 mg einmal täglich)/ Rilpivirin (50 mg einmal täglich)	Rilpivirin: AUC: ↓ 42 % C _{min} : ↓ 48 % C _{max} : ↓ 31 % Rilpivirin: AUC: ↑ 16 % * C _{min} : ↔ * C _{max} : ↑ 43 % * *im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin alleine einmal täglich	
Rifabutin/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Rifampicin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Eviplera darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (CYP3A-Enzyminduktion). Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen.
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/ Rilpivirin ¹ Rifapentin ²	Rifampicin: AUC: ↔ C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↔ 25-Desacetylrifampicin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C _{min} : ↓ 89 % C _{max} : ↓ 69 %	
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Makrolidantibiotika		
Clarithromycin Erythromycin	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Die Kombination von Eviplera mit diesen Makrolidantibiotika kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin führen (Hemmung der CYP3A-Enzyme).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
		Wenn möglich, sollten Alternativen wie z. B. Azithromycin in Betracht gezogen werden.
ANTIKONVULSIVA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Eviplera darf nicht in Kombination mit diesen Antikonvulsiva angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (CYP3A-Enzyminduktion). Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen.
GLUKOKORTIKOIDE		
Dexamethason (systemisch, außer bei Einzelgabe)	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Eviplera sollte nicht in Kombination mit systemischem Dexamethason (außer als Einzelgabe) angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten dosisabhängigen Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (CYP3A-Enzyminduktion). Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen. Insbesondere für die Langzeit-Behandlung sollten Alternativen in Betracht gezogen werden.
PROTONENPUMPENHEMMER		
Omeprazol/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Eviplera darf nicht in Kombination mit Protonenpumpenhemmern angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (reduzierte Resorption, Erhöhung des Magen-pH). Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen.
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/ Rilpivirin ¹ Lansoprazol ² Rabeprazol ² Pantoprazol ² Esomeprazol ²	Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 %	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
Omeprazol/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
H₂-REZEPTORANTAGONISTEN		
Famotidin/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die Kombination von Eviplera mit H ² -Antagonisten sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (reduzierte Resorption, Erhöhung des Magen-pH). Es sollten nur H ² -Antagonisten verwendet werden, die einmal täglich dosiert werden können. Es sollte ein striktes Dosierungsschema (Einnahme der H ² -Antagonisten mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Einnahme von Eviplera) angewendet werden.
Famotidin (Einzeldosis von 40 mg, eingenommen 12 Stunden vor Einnahme von Rilpivirin)/ Rilpivirin ¹ Cimetidin ² Nizatidin ² Ranitidin ²	Rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↔	
Famotidin (Einzeldosis von 40 mg, eingenommen 2 Stunden vor Einnahme von Rilpivirin)/ Rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↓ 85 %	
Famotidin (Einzeldosis von 40 mg, eingenommen 4 Stunden nach Einnahme von Rilpivirin)/ Rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↑ 21 %	
Famotidin/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
ANTAZIDA		
Antazida (z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat)	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Die Kombination von Eviplera mit Antazida sollte mit Vorsicht angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (reduzierte Resorption, Erhöhung des Magen-pH). Antazida sollten nur mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme von Eviplera eingenommen werden.
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Bei Beginn der gemeinsamen Anwendung von Methadon mit Eviplera sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Es werden jedoch klinische Kontrollen empfohlen, da bei manchen
Methadon (60-100 mg einmal täglich, individuelle Dosierung)/ Rilpivirin	R(-) Methadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 %	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
	C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *basierend auf historischen Kontrollen	Patienten die Erhaltungstherapie mit Methadon möglicherweise angepasst werden muss.
Methadon/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Methadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANALGETIKA		
Paracetamol/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Paracetamol (500 mg Einzeldosis)/ Rilpivirin ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	
Paracetamol/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol/ Norethindron/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Ethinylestradiol (0,035 mg einmal täglich)/ Rilpivirin Norethindron (1 mg einmal täglich)/ Rilpivirin	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 % Norethindron: AUC: ↔	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
	C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* *basierend auf historischen Kontrollen	
Ethinylestradiol/ Norethindron/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Digoxin/ Rilpivirin	Digoxin: AUC: ↔ C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↔	
Digoxin/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
ANTIKOAGULANTIEN		
Dabigatranetexilat	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Das Risiko einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Dabigatran kann nicht ausgeschlossen werden (Hemmung des intestinalen P-Glykoproteins). Die Kombination von Eviplera mit Dabigatranetexilat sollte mit Vorsicht angewendet werden.
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Die Kombination von Eviplera mit Metformin kann einen Anstieg der Plasmakonzentration von Metformin bewirken (Hemmung der aktiven renalen Sekretion von Metformin).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
		Bei Beginn oder Beendigung einer gleichzeitigen Metformin-Behandlung wird eine sorgfältige Kontrolle der Patienten empfohlen.
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Eviplera darf nicht in Kombination mit Präparaten angewendet werden, die Johanniskraut enthalten, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen.
HMG CoA-REDUKTASE-HEMMER		
Atorvastatin/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Atorvastatin (40 mg einmal täglich)/ Rilpivirin ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	
Atorvastatin/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
PHOSPHODIESTERASE TYP 5(PDE 5)-HEMMER		
Sildenafil/ Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Sildenafil (50 mg Einzeldosis)/ Rilpivirin ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Vardenafil ² Tadalafil ²		
Sildenafil/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
AUC=Fläche unter der Kurve (area under the curve)		

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C_{max}, C_{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
<p>¹ Diese Wechselwirkungsstudie zur Beurteilung des maximalen Effekts auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel wurde mit einer höheren als der für Rilpivirinhydrochlorid empfohlenen Dosis durchgeführt. Die Dosierungsempfehlung gilt für die empfohlene Rilpivirin-Dosis von 25 mg einmal täglich.</p> <p>² Dies sind Arzneimittel innerhalb derselben Klasse, für die ähnliche Wechselwirkungen prognostiziert werden könnten.</p> <p>³ Diese Wechselwirkungsstudie zur Beurteilung des maximalen Effekts auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel wurde mit einer höheren als der für Rilpivirinhydrochlorid empfohlenen Dosis durchgeführt.</p>		

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

FTC: FTC hemmte in vitro keine der Stoffwechselreaktionen, die von einer der folgenden humanen CYP450 Isoformen vermittelt werden: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4. FTC hemmte die für die Glukuronidierung verantwortlichen Enzymsysteme nicht.

Es gibt keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von FTC mit IDV, AZT, d4T oder Famciclovir.

TDF: Bei gleichzeitiger Anwendung von 3TC, IDV, EFV, Nelfinavir oder Saquinavir (Ritonavir-geboostert), Ribavirin oder Adefovirdipivoxil mit TDF kam es zu keinerlei klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Fixkombination FTC/TDF: Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit FTC/TDF führte zu keinerlei klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Eviplera bei Schwangeren vor. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300-1.000 Schwangerschaftsausgänge) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit FTC und TDF hin.

In tierexperimentellen Studien wurde keine Reproduktionstoxizität mit den Wirkstoffen von Eviplera beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass RPV in begrenztem Ausmaß plazentagängig ist. Es ist nicht bekannt, ob RPV auch bei schwangeren Frauen die Plazenta passiert. Bei Ratten und Kaninchen zeigte RPV keine teratogene Wirkung.

Eviplera darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass FTC und TDF in die Muttermilch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob RPV in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob die Wirkstoffe von Eviplera Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder haben. Daher sollte Eviplera 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 Eviplera sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von FTC, RPV oder TDF in Bezug auf die Fertilität.

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

Eviplera hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten allerdings darüber informiert werden, dass in Zusammenhang mit der Anwendung der Wirkstoffe von Eviplera über Erschöpfung, Schwindelgefühle und Somnolenz berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Einschätzung, ob der Patient in der Lage ist, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen, berücksichtigt werden.

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8) zu beobachten. Falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden, einschließlich Überwachung des klinischen Status des Patienten, Überwachung der Vitalfunktionen und EKG (QT Intervall).

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel bei Überdosierung mit Eviplera. Bis zu 30% der FTC-Dosis und ungefähr 10% der TDF-Dosis können durch Hämodialyse eliminiert werden. Es ist nicht bekannt, ob FTC oder TDF auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können. Da RPV in hohem Maß proteingebunden ist, ist eine umfassende Entfernung des Wirkstoffs durch Dialyse unwahrscheinlich.

Die Verabreichung von Aktivkohle kann unterstützend zur Entfernung von nicht resorbiertem RPV verwendet werden.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Elemente für die Übersichtstabellen im EPAR

Übersichtstabelle der Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-29: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	FTC, TDF	Nach der Behandlung auftretende Reaktivierung der Leberentzündung bei HIV-1/HBV koinfizierten Patienten
	FTC, TDF	Laktatazidose und schwere Hepatomegalie mit Steatose
	FTC, TDF	Lipodystrophie
	RPV	Entwicklung einer Arzneimittelresistenz
	TDF	Nierentoxizität
	TDF	Ereignisse in Knochen aufgrund von proximaler renaler Tubulopathie/Verlust der Knochenmineraldichte (BMD)
	TDF	Wechselwirkung mit Didanosin
	TDF	Pankreatitis
Wichtige potentielle Risiken	Eviplera, RPV	Überdosierung (einschließlich Überdosierung durch versehentliche gleichzeitige Einnahme von Eviplera mit einem seiner zugelassenen Wirkstoffe)

	Eviplera, RPV	Off-label Use (bei pädiatrischen Patienten) [<18 Jahre], nicht vorbehandelte Patienten mit einer Ausgangsviruslast von >100.000 HIV-1-RNA Kopien/mL oder bei antiretroviral vorbehandelten Patienten für Eviplera; bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten für RPV
	RPV	Verlängerung des QT-Intervalls
	RPV	Lebertoxizität
	RPV	Schwere Hautreaktionen
	RPV	Schwere depressive Störung
	RPV	Lipodystrophie
	RPV	Blutgerinnungsstörung
	RPV	Verminderter Kortisolspiegel im Blut
Fehlende Information	Eviplera	Sicherheitsinformation für Eviplera
	RPV, TDF	Sicherheit bei Kindern (einschließlich langfristige Sicherheit für TDF)
	FTC, RPV, TDF	Sicherheit bei älteren Patienten
	FTC, RPV, TDF	Sicherheit in der Schwangerschaft
	FTC, RPV, TDF	Sicherheit in der Stillzeit
	RPV, TDF	Sicherheit bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR <50 ml/min/1,73 m ² für RPV)
	RPV	Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C)
	RPV	Arzneimittelwechselwirkungen

Tabelle der laufenden und geplanten zusätzlichen Pharmakovigilanz- Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan

Dieser Abschnitt wurde aktualisiert, um bereits abgeschlossene Pharmakovigilanz-Aktivitäten zu löschen und die Beschreibung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten an den Truvada EU-Risk-Management-Plan (RMP) (Version 7, Mai 2013) anzupassen.

Tabelle 3-30: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Studien/Aktivitäten im Pharmakovigilanz-Plan (Kategorien 1-3)

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischenberichten oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Interventionelle klinische Studien (Kategorie 3)				
GS-US-264-0110 Randomisierte, open-label Phase 3B-Studie zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit eines Eintablettensregimes (STR) aus Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxilfumarat und einem Eintablettensregime aus Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat bei HIV-1 infizierten, antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen	Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von FTC/RPV/TDF STR und EFV/FTC/TDF STR bei HIV-1 infizierten, antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen	Fehlende Information: Sicherheitsinformation für Eviplera (Eviplera)	Begonnen	Woche 96 Abschlussbericht geplant Februar 2014
GS-99-903 Randomisierte, doppelt-verblindete, multizentrische Phase 3-Studie zum Vergleich von Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz versus Stavudin, Lamivudin und Efavirenz bei der Behandlung von antiretroviral nicht vorbehandelten, HIV-1 infizierten Patienten.	(erweitertes Ziel) Bewertung der langfristigen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat bei HIV-1 infizierten, antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen.	Wichtiges identifiziertes Risiko: Ereignisse in Knochen aufgrund proximaler renaler Tubulopathie/ Verlust der Knochenmineraldichte (TDF)	Begonnen	Abschlussbericht geplant 31. März 2014
GS-US-236-0103 Randomisierte, doppelt-verblindete Phase III-Studie zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von Elvitegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat/ GS-9350 und Ritonavir geboostetem Atazanavir plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat bei HIV-1 infizierten, antiretroviral nicht	Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit von Stribild und Ritonavir geboostetem Atazanavir plus Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat bei HIV-1 infizierten, antiretroviral nicht	Wichtiges identifiziertes Risiko: Ereignisse in Knochen aufgrund proximaler renaler Tubulopathie/ Verlust der Knochenmineraldichte (TDF)	Begonnen	Woche 144 Zwischenbericht geplant Q1 2014

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischenberichten oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
vorbehandelten Erwachsenen	vorbehandelten Erwachsenen			
GS-US-104-0321 Randomisierte, doppelverblindete, placebo-kontrollierte Phase 3-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofovirdisoproxilfumarat als Teil eines optimierten antiretroviralen Behandlungsregimes bei HIV-1 infizierten Jugendlichen	(erweitertes Ziel) Bewertung der langfristigen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Tenofovirdisoproxilfumarat	Wichtiges identifiziertes Risiko: Ereignisse in Knochen aufgrund proximaler renaler Tubulopathie/ Verlust der Knochenmineraldichte (TDF) Fehlende Information: Sicherheit bei Kindern (einschließlich langfristiger Sicherheit) (TDF)	Begonnen	Woche 336 Abschlussbericht geplant Dezember 2014
GS-US-104-0352 Randomisierte, open-label Phase 3-Studie zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit einer Umstellung von Stavudin oder Zidovudin zu Tenofovirdisoproxilfumarat gegenüber einer Fortsetzung von Stavudin oder Zidovudin bei virologisch supprimierten HIV-infizierten Kindern unter ART	(erweitertes Ziel) Bewertung der langfristigen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Tenofovirdisoproxilfumarat	Wichtiges identifiziertes Risiko: Ereignisse in Knochen aufgrund proximaler renaler Tubulopathie/ Verlust der Knochenmineraldichte (TDF) Fehlende Information: Sicherheit bei Kindern (einschließlich langfristiger Sicherheit) (TDF)	Begonnen	Woche 336 Abschlussbericht geplant Mai 2015
GS-US-174-0102 Randomisierter, doppelverblindeter, kontrollierter Vergleich von Tenofovirdisoproxilfumarat und Adefovirdipivoxil bei der Behandlung einer vermuteten prä-coren mutierten chronischen Hepatitis B	(erweitertes Ziel) Bewertung der langfristigen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Tenofovirdisoproxilfumarat bei HIV-infizierten Patienten	Wichtiges identifiziertes Risiko: Ereignisse in Knochen aufgrund von proximaler renaler Tubulopathie/ Verlust der Knochenmineraldichte (TDF)	Begonnen	Abschlussbericht geplant Q1 2017
GS-US-174-0103 Randomisierter, doppelverblindeter Vergleich von	(erweitertes Ziel) Bewertung der langfristigen	Wichtiges identifiziertes Risiko: Ereignisse in Knochen	Begonnen	Abschlussbericht geplant Q1

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischenberichten oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Tenofoviridisoproxilfumarat und Adefovirdipivoxil bei der Behandlung einer HBsAg-positiven chronischen Hepatitis B	Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat bei HBV-infizierten Patienten	aufgrund proximaler renaler Tubulopathie/ Verlust der Knochenmineraldichte (TDF)		2017
GS-US-174-0115 Randomisierte, doppelt-verblindete, kontrollierte Bewertung der antiviralen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat im Vergleich zu Placebo bei Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B Infektion	Bewertung der antiviralen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat gegenüber Placebo bei Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B Infektion	Wichtiges identifiziertes Risiko: Ereignisse in Knochen aufgrund proximaler renaler Tubulopathie/ Verlust der Knochenmineraldichte (TDF)	Begonnen	Woche 192 Abschlussbericht geplant Q1 2016
GS-US-174-0121 Randomisierte, doppelt-verblindete, Double-Dummy Studie zur Bewertung der antiviralen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer Tenofoviridisoproxilfumarat Monotherapie gegenüber einer Fixkombination aus Emtricitabin plus Tenofoviridisoproxilfumarat bei Patienten mit chronischer Hepatitis B, die gegen Lamivudin resistent sind	Vergleich der antiviralen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat Monotherapie und Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat Kombinations-therapie bei Patienten mit chronischer Hepatitis B, die gegen Lamivudin resistent sind	Wichtiges identifiziertes Risiko: Ereignisse in Knochen aufgrund proximaler renaler Tubulopathie/ Verlust der Knochenmineraldichte (TDF) Fehlende Information: Sicherheit bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (TDF)	Begonnen	Abschlussbericht geplant Q3 2015
GS-US-174-0127 Multizentrische, open-label Phase 2-Studie mit Tenofoviridisoproxilfumarat zur Behandlung von Patienten mit chronischer Hepatitis B mit	Bewertung von Tenofoviridisoproxilfumarat bei der zur Behandlung von Patienten mit chronischer	Fehlende Information: Sicherheit bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (TDF)	Geplant	zu bestätigen

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischenberichten oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
kompensierter oder dekompensierter Lebererkrankung und mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung	Hepatitis B mit kompensierter oder dekompensierter Lebererkrankung und mittelgradiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung			
GS-US-174-0144 Randomisierte, doppelverblindete, kontrollierte Bewertung der antiviralen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tenofovirdisoproxilfumarat gegenüber Placebo bei pädiatrischen Patienten mit chronischer Hepatitis B Infektion	Vergleich der antiviralen Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Tenofovirdisoproxilfumarat und Placebo bei pädiatrischen Patienten mit chronischer Hepatitis B Infektion	Wichtiges identifiziertes Risiko: Ereignisse in Knochen aufgrund proximaler renaler Tubulopathie/ Verlust der Knochenmineraldichte (TDF)	Begonnen	Abschlussbericht geplant Q2 2018 (PK Daten werden voraussichtlich bis 30. Juni 2014 eingereicht)
Nicht interventionelle Studien (Kategorie 3)				
Drug Utilization Studie Beobachtungskohortenstudie einschließlich einer Fall-Kontroll-Studie um die Anwendung von RPV entsprechend der europäischen Fachinformation zu beurteilen	Bewertung des Gebrauchs von Rilpivirin entsprechend der Fachinformation von Rilpivirin und die Entwicklung von Resistenzen in der klinischen Routine	Wichtiges identifiziertes Risiko: Entwicklung von Arzneimittelresistenzen (RPV) Wichtiges potentiell Risiko: Off-label Use (bei pädiatrischen Patienten [<18 Jahre], nicht vorbehandelte Patienten mit einer Viruslast von >100.000 HIV-1-RNA Kopien/ml oder bei antiretroviral vorbehandelten Patienten für Eviplera; bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten bei RPV) (Eviplera,	Begonnen	Abschlussbericht geplant Q2 2019

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischenberichten oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
		RPV) Fehlende Information: Sicherheitsinformation für Eviplera (Eviplera)		
Sicherheitsstudie nach Markteinführung (PASS, post-authorisation safety study) bei HIV-1 infizierten pädiatrischen Patienten	Studie zur Definition des langfristigen Sicherheitsprofil von Tenofovir-disoproxilfumarat (TDF, Viread) bei HIV-1 infizierten pädiatrischen Patienten	Wichtiges identifiziertes Risiko: Nierentoxizität (TDF); Ereignisse in Knochen aufgrund proximaler renaler Tubulopathie/ Verlust der Knochenmineraldichte (TDF)	Geplant	Zu bestätigen
GS-US-104-0423 Phase 4-Querschnittsstudie der Knochenmineraldichte bei HIV-1 infizierten Patienten	Charakterisierung des Profils einer niedrigen Knochenmineraldichte bei HIV-1 infizierten Männern ≥ 50 Jahre und post-menopausalen HIV-1 infizierten Frauen, die ein TDF-basiertes Behandlungsregime erhalten im Verhältnis zu denen, die kein TDF-basiertes Behandlungsregime erhalten	Wichtiges identifiziertes Risiko: Ereignisse in Knochen aufgrund proximaler renaler Tubulopathie/ Verlust der Knochenmineraldichte (TDF)	Begonnen	Abschlussbericht geplant 21. August 2014
Antiretrovirales Schwangerschaftsregister	Sammlung von Informationen zum Risiko von Geburtsmissbildungen bei Patientinnen, die FTC, RPV oder TDF während der Schwangerschaft einnahmen	Fehlende Information: Sicherheit in der Schwangerschaft (FTC, RPV, TDF)	Begonnen	6-Monats Zwischenbericht (Juni und Dezember jeden Jahres)

Studie/Titel	Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischenberichten oder Abschlussberichten (geplanter oder tatsächlicher Zeitpunkt)
Mitochondrial Collaborative Committee (MITOC) Mitochondriale Toxizität bei Kindern in utero/ postnatale Exposition gegenüber NRTIs	Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung von NRTI während der Schwangerschaft und/oder nach der Geburt und einer mitochondrialen Fehlfunktion	Fehlende Information: Sicherheit in der Schwangerschaft (FTC, RPV, TDF)	Begonnen	Abschlussbericht geplant Q4 2014
Nichtklinische Studien (Kategorie 3)				
In vitro Studien zur intestinalen Phosphatabsorption	Sammlung von Informationen, ob TDF einen hemmenden Effekt auf die intestinale Absorption von Phosphat hat, die möglicherweise zum Verständnis der beobachteten Effekte von TDF auf die Knochenmineraldichte beitragen	Wichtiges identifiziertes Risiko: Ereignisse in Knochen aufgrund proximaler renaler Tubulopathie/ Verlust der Knochenmineraldichte (TDF)	Geplant	Abschlussbericht geplant Q3 2013
Andere Daten (Kategorie 3)				
Überwachung der Reversibilität einer renalen Tubulopathie in klinischen Studien	Sammlung von Informationen zur Reversibilität einer renalen Tubulopathie nach Absetzen von Tenofoviridisoproxilfumarat bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten	Wichtiges identifiziertes Risiko: Nierentoxizität (TDF)	Laufende Aktivität	Laufende Aktivität

Zusammenfassung des Entwicklungsplans zur Wirksamkeit nach der Zulassung

Tabelle 3-31: Zusammenfassung des Entwicklungsplans zur Wirksamkeit nach der Zulassung

Studie (Typ und Studiennummer)	Ziele	Adressierte Unsicherheiten zur Wirksamkeit	Status (geplant, begonnen)	Datum der Einreichung von Zwischenberichten oder Abschlussberichten
GS-US-264-0110 Randomisierte, open-label Phase 3B-Studie zum Vergleich der Sicherheit und Wirksamkeit eines Eintablettenregimes aus Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxilfumarat, und eines Eintablettenregime aus Efavirenz/ Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxilfumarat bei HIV-1 infizierten, antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Eviplera verglichen und Atripla bei HIV-1 infizierten, antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen	Wirksamkeit des Eviplera STR	Begonnen	Einreichung des Woche 96 Abschluss-berichts geplant Februar 2014

Übersichtstabelle der Aktivitäten zur Risikominimierung

Tabelle 3-32: Zusammenfassung der Aktivitäten zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Nach der Behandlung auftretende Reaktivierung der Leberentzündung bei HIV/HBV koinfizierten Patienten (FTC, TDF)	Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Eviplera Fachinformation warnen vor den Risiken einer Exazerbation von Hepatitis bei HIV-1/HBV koinfizierten Patienten nach Absetzen von Eviplera.	Keine
Laktatazidose und schwere Hepatomegalie mit Steatose (FTC, TDF)	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Eviplera Fachinformation warnen, dass von einer Laktatazidose, die normalerweise mit einer Hepatosteatose einhergeht, bei der Anwendung von Nukleosid-Analoga berichtet wurde, und dass Laktatazidose eine Nebenwirkung des TDF-Bestandteils von Eviplera ist.	Keine
Lipodystrophie (FTC, TDF)	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Eviplera Fachinformation warnen vor einer Lipodystrophie, die in Zusammenhang mit einer antiretroviralen Therapie bei HIV infizierten Patienten gebracht wird.	Keine
Entwicklung einer Arzneimittelresistenz	Abschnitte 4.1, 4.4 und 5.1 der Eviplera Fachinformation empfehlen die Begleitung eines genotypischen Resistenztests bei der Anwendung	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
(RPV)	von Eviplera und Informationen zum virologischen Versagen oder der Resistenzentwicklung, insbesondere bei Patienten mit einer Viruslast > 100.000 HIV-1-RNA Kopien/mL in den Abschnitten 4.4 und 5.1 der Eviplera Fachinformation.	
Nierentoxizität (TDF)	<p>Abschnitt 4.2 der Eviplera Fachinformation warnt davor, dass Eviplera nur bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung angewendet werden soll, wenn der Nutzen gegenüber dem Risiko überwiegt und Abschnitte 4.2 und 4.4 geben an, dass Eviplera nicht bei Patienten mit mittelgradiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 mL/min) anzuwenden ist.</p> <p>Weitere Empfehlungen zur Überwachung der Nierenfunktion bei Therapiebeginn und während der Behandlung mit Eviplera sind in Abschnitt 4.4 angegeben</p> <p>Abschnitt 4.5 der Eviplera Fachinformation informiert zu Wechselwirkungen aufgrund der Eliminierung von FTC und TDF durch die Nieren und gibt Empfehlungen gegen die Anwendung von Eviplera zusammen mit nephrotoxischen Arzneimitteln.</p> <p>Renale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem TDF-Bestandteil von Eviplera werden in Abschnitt 4.8 der Eviplera Fachinformation beschrieben.</p>	Keine
Ereignisse in Knochen aufgrund proximaler renaler Tubulopathie/Verlust der Knochenmineraldichte (TDF)	Abschnitt 4.4 der Eviplera Fachinformation warnt vor einem Verlust der Knochenmineraldichte im Zusammenhang mit TDF und beschreibt Ereignisse in Knochen aufgrund proximaler renaler Tubulopathie im Zusammenhang mit TDF in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Eviplera Fachinformation.	Keine
Wechselwirkung mit Didanosin (TDF)	Abschnitte 4.4 und 4.5 der Eviplera Fachinformation warnen, dass eine gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Didanosin nicht empfohlen wird, und Abschnitt 4.8 der Eviplera Fachinformation sagt aus zum Risiko einer Laktatazidose und Pankreatitis im Zusammenhang mit der Wechselwirkung zwischen TDF und Didanosin.	Keine
Pankreatitis (TDF)	Abschnitte 4.4, 4.5 und 4.8 der Eviplera Fachinformation warnen vor dem Risiko einer Pankreatitis im Zusammenhang mit der Wechselwirkung zwischen TDF und Didanosin. Pankreatitis ist als Nebenwirkung von TDF in Abschnitt 4.8 der Eviplera Fachinformation angegeben.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige potentielle Risiken		
Überdosierung (einschließlich Überdosierung durch versehentliche gleichzeitige Einnahme von Eviplera mit einem seiner wirksamen Bestandteilen) (Eviplera, RPV)	Abschnitt 4.2 der Eviplera Fachinformation empfiehlt als Dosis eine Tablette einmal täglich und Warnhinweise in den Abschnitten 4.4 und 4.5 der Eviplera Fachinformation geben an, dass Eviplera nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die FTC, RPV oder TDF enthalten, angewendet werden soll. Abschnitt 4.9 der Eviplera Fachinformation gibt Anweisung zur Patientenüberwachung und Behandlung bei einer Überdosierung.	Keine
Off-label Use (bei pädiatrischen Patienten) [<18 Jahre], nicht vorbehandelte Patienten mit einer Ausgangsviruslast von >100.000 HIV-1-RNA Kopien/ml, oder bei antiretroviral vorbehandelten Patienten für Eviplera; bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten für RPV (Eviplera, RPV)	Abschnitt 4.1 der Eviplera Fachinformation gibt eindeutig die Anwendung von Eviplera bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/mL an. Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der Eviplera Fachinformation merken an, dass Eviplera nicht zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten aufgrund von unzureichenden Daten empfohlen wird. Abschnitt 4.4 der Eviplera Fachinformation informiert über das erhöhte Risiko eines virologischen Versagens und einer Resistenzentwicklung bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von >100.000 HIV-1-RNA Kopien/mL.	Keine
Verlängerung des QT-Intervalls (RPV)	Abschnitte 4.4 und 4.5 der Eviplera Fachinformation warnen davor, dass RPV in Zusammenhang mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls bei supratherapeutischen Dosen gebracht wurde, und dass es bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit bekanntem Risiko für Torsades de Pointes mit Vorsicht anzuwenden ist. Abschnitt 4.9 der Eviplera Fachinformation empfiehlt, dass das EKG (QT-Intervall) im Fall einer Überdosis überwacht werden sollte.	Keine
Lebertoxizität (RPV)	Abschnitt 4.8 der Eviplera Fachinformation beschreibt erhöhte Transaminasen (AST und/oder ALT) als Nebenwirkung von RPV und merkt an, dass Patienten mit HBV-und/oder HCV-Koinfektion ein erhöhtes Risiko für Transaminasenerhöhung haben.	Keine
Schwere Hautreaktionen (RPV)	Abschnitt 4.8 der Eviplera Fachinformation beschreibt Hautausschlag als Nebenwirkung von RPV.	Keine
Schwere depressive Störung (RPV)	Abschnitt 4.8 der Eviplera Fachinformation beschreibt schwere depressive Störungen als Nebenwirkung von RPV.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Lipodystrophie (RPV)	Abschnitte 4.4 und 4.8 der Eviplera Fachinformation warnen vor einer Lipodystrophie, die in Zusammenhang mit einer antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Patienten gebracht wurde.	Keine
Blutgerinnungsstörung (RPV)	In der Eviplera Fachinformation sind keine Informationen in Bezug auf Blutgerinnungsstörungen enthalten.	Keine
Verminderter Kortisolspiegel im Blut (RPV)	Abschnitt 4.8 der Eviplera Fachinformation beschreibt Veränderungen des basalen Kortisols und des ACTH-stimulierten Kortisols im Zusammenhang mit RPV in Woche 96 in den gepoolten Studien C209 und C215. Es wird darauf hingewiesen, dass die Veränderungen der adrenalen sicherheitsrelevanten Parameter als nicht klinisch relevant angesehen werden, und dass es keine klinischen Anzeichen oder Symptome, die auf eine adrenale oder gonadale Funktionsstörung bei Erwachsenen hindeuten, gab.	Keine
Fehlende Information		
Sicherheitsinformation für Eviplera (Eviplera)	In Abschnitt 4.8 der Eviplera Fachinformation wird angemerkt, dass das Sicherheitsprofil von Eviplera auf den gepoolten 96-Wochen-Daten der Studien C209 und C215 basiert, in denen RPV und FTC/TDF untersucht wurden.	Keine
Sicherheit bei Kindern (einschließlich langfristige Sicherheit für TDF) (RPV, TDF)	Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2 der Eviplera Fachinformation geben an, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Eviplera nicht bei Kindern <18 Jahre untersucht wurde und deshalb Eviplera in dieser Population nicht empfohlen wird	Keine
Sicherheit bei älteren Patienten (FTC, RPV, TDF)	Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 der Eviplera Fachinformation geben an, dass Eviplera bei älteren Patienten (>65 Jahre) nicht untersucht wurde, und dass es bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden sollte.	Keine
Sicherheit in der Schwangerschaft (FTC, RPV, TDF)	Abschnitt 4.6 der Eviplera Fachinformation informiert zur Schwangerschaft beim Menschen für die FTC und TDF Bestandteile und bei Tieren für alle Bestandteile von Eviplera und gibt an, dass Eviplera nicht in der Schwangerschaft angewendet werden sollte; es sei denn, dass eine Behandlung eindeutig erforderlich ist.	Keine
Sicherheit in der Stillzeit (FTC, RPV, TDF)	Abschnitt 4.6 der Eviplera Fachinformation informiert über die Sekretion von FTC und TDF in die Muttermilch, wobei nicht bekannt ist, ob RPV in die Muttermilch übergeht, und merkt an, dass Eviplera nicht während der Stillzeit angewendet werden soll.	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Sicherheit bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (eGFR <50 ml/min/1,73 m ² für RPV) (RPV, TDF)	Abschnitte 4.2 und 5.2 der Eviplera Fachinformation merken an, dass nur unzureichende Daten bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min) vorhanden sind, und somit Eviplera nur bei Patienten mit einer leichten Nierenfunktionsstörung angewendet werden soll, wenn der potentielle Nutzen der Behandlung gegenüber dem Risiko überwiegt. Bei Patienten mit einer mittelgradigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 ml/min) wird Eviplera nicht empfohlen. Abschnitt 5.2 der Fachinformation gibt auch an, dass RPV Konzentrationen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer terminalen Niereninsuffizienz erhöht sein können, trotz der geringfügigen RPV Elimination durch die Nieren.	Keine
Sicherheit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) (RPV)	Abschnitt 4.2 der Eviplera Fachinformation gibt an, dass Eviplera nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) empfohlen wird.	Keine
Arzneimittelwechselwirkungen (RPV)	Abschnitt 4.3 der Eviplera Fachinformation listet Arzneimittel auf, die bei der Anwendung von Eviplera kontraindiziert sind und Abschnitt 4.5 listet Arzneimittel auf, für die eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen wird, oder die mit Vorsicht anzuwenden sind.	Keine

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation und dem RMP entnommen [2].

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- [1] Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Eviplera 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Dezember. 2013.
- [2] Gilead Sciences International Limited. Eviplera[®] Risk Management Plan for the EU (Version 6.0). 2013.