

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/  
Tenofoviralfenamid (Genvoya®)*

Gilead Sciences GmbH

### **Modul 3A**

*Zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen  
Immundefizienzvirus (HIV) 1 bei Kindern ( $\geq 2$  bis  
<6 Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg).  
Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit  
Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV  
verbundenen Mutationen nachweisbar sein.*

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

Stand: 28.10.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	41
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	48
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	53
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	54
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	55
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	68
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	68
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	80
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	89
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	94
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	100
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	101
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	102
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	105
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	105
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	127
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	128
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	128
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	129
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	130
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	130
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	131
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	136

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression .....	15
Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993.....	16
Tabelle 3-3: Klinische und Labor-Kategorisierung der CDC-Klassifikation .....	16
Tabelle 3-4: Zusammenhang zwischen medianem Überleben und medianer Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion .....	19
Tabelle 3-5: Indikation zur antiretroviralen Therapie .....	21
Tabelle 3-6: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie bei Kindern $\geq 2$ bis $< 6$ Jahre <sup>1,2,3</sup> .....	25
Tabelle 3-7: Prävalenz von HIV/AIDS in Deutschland .....	42
Tabelle 3-8: Inzidenz von HIV/AIDS in Deutschland (geschätzt) .....	45
Tabelle 3-9: Zahl der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten in Deutschland .....	45
Tabelle 3-10: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2019 bis 2027.....	47
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	48
Tabelle 3-12: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	53
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	54
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-15: Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten – beispielhafte Auswahl <sup>a</sup> .....	76
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	78
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	81
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	90
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	93
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	93
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	95
Tabelle 3-23: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von EVG/COBI/FTC/TAF und anderen Arzneimitteln .....	113

Tabelle 3-24: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen.....	128
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung .....	129
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	131

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion .....	14

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
/co	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AGEHIV	Comorbidity and Aging with HIV
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ART	Antiretrovirale Therapie
ATV	Atazanavir
AUC	Area under the Curve
AZT (auch ZDV)	Zidovudin (auch: Azidothymidin)
BIC	Bictegravir
BID	Zweimal am Tag (Bis in Die)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CKD	Chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease)
ClinSurv	Klinische Surveillance der HIV-Krankheit
CMV	Zytomegalie-Virus (Cytomegalovirus)
COBI	Cobicistat
COVID	Coronavirus-Erkrankung
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CYP (CYP3A)	Cytochrom P450 (Cytochrom P450 Isoenzym 3A)
D:A:D	Data Collection on Adverse events of Anti-HIV Drugs
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
eGFR (eGFR <sub>CG</sub> )	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate) (eGFR nach Cockcroft-Gault [Kreatinin-Clearance])
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (End-Stage Renal Disease)
ETV	Etravirin
EU	Europäische Union
EuroSIDA	Eine prospektive Beobachtungsstudie über HIV-Infizierte Personen in Europa, Isreal und Argentinien (A prospective observational cohort study of HIV-positive individuals in Europe, Israel and Argentina)
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gp	Glykoprotein
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HDL	High-Density Lipoprotein
HI-Virus/HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HPTN	HIV Prevention Trials Network
INI	Integrase-Inhibitor
INR	Internationale Normalisierte Ratio
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LAS	Lymphadenopathiesyndrom
LPV	Lopinavir
MATE	Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (Multidrug and Toxin Extrusion Protein)
MolSurv-HIV	Molekulare Surveillance von HIV-Neudiagnosen

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MVC	Maraviroc
NA-ACCORD	North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design
NNRTI	Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
OATP	Organischer Anionen-Transporter Polypeptid
OHL	Orale Haarleukoplakie
PAH	Pulmonale arterielle Hypertonie
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
PrEP	Präexpositionsprophylaxe
QD	Einmal am Tag (Quaque Die)
RAL	Raltegravir
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
RTV	Ritonavir
SHCS	Swiss HIV Cohort Study
SGB	Sozialgesetzbuch
STR	Single-Tablet-Regime
T-20	Enfuvirtid
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil(fumarat) (300 mg Tenofovirdisoproxilfumarat entsprechen 245 mg Tenofovirdisoproxil)
TFV	Tenofovir
TPV	Tipranavir
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

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

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Genvoya<sup>®</sup> (Elvitegravir [EVG]/Cobicistat [COBI]/Emtricitabin [FTC]/Tenofoviralfenamid [TAF]) wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) 1 bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit

Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren (INI), FTC oder Tenofovir (TFV) verbundenen Mutationen nachweisbar sein. Siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 [1].

Der Übersichtlichkeit halber wird im Folgenden auf den Verweis zu den weiteren zu beachtenden Abschnitten 4.2 und 5.1 verzichtet.

Die Zulassung von EVG/COBI/FTC/TAF für die Population der Erwachsenen und Jugendlichen  $\geq 12$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 35$  kg erfolgte am 19. November 2015 und die erste Zulassungserweiterung für die Population der Kinder  $\geq 6$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 25$  kg am 8. Dezember 2017. Mit der zweiten Zulassungserweiterung enthält dieses Anwendungsgebiet nun auch die Teilpopulation der Kinder  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg bis  $< 25$  kg, die in dem vorliegenden Dossier dargestellt wird.

Grundsätzlich unterscheidet man in der antiretroviralen Therapie zwei Patientenpopulationen:

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

Gemäß des zugelassenen Anwendungsgebiets gibt es für den Einsatz von EVG/COBI/FTC/TAF keine Beschränkung hinsichtlich des Behandlungsstatus, das heißt die Wirkstoffkombination ist sowohl für antiretroviral nicht-vorbehandelte als auch für antiretroviral vorbehandelte Patienten zugelassen. Entsprechend ergeben sich für die hier betrachtete Zulassungserweiterung folgende Teilpopulationen:

- Antiretroviral nicht-vorbehandelte Kinder  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg bis  $< 25$  kg
- Antiretroviral vorbehandelte Kinder  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg bis  $< 25$  kg

#### **Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulationen**

Für EVG/COBI/FTC/TAF werden als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg folgende Wirkstoffkombinationen herangezogen:

- Abacavir (ABC)+Lamivudin (3TC) oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit Dolutegravir (DTG) oder Raltegravir (RAL) oder Nevirapin (NVP) oder Lopinavir (LPV), geboostert mit Ritonavir (/r) oder Darunavir (DRV)/r oder Atazanavir (ATV)/r

#### **Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulationen**

Für die antiretroviral vorbehandelten Kinder  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg wird als zVT folgende Wirkstoffkombination herangezogen:

- Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im Beratungsverfahren gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 14. Januar 2022 (Beratungsanforderung 2021-B-391) wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) für die Wirkstoffkombination EVG/COBI/FTC/TAF (150/150/200/10 mg und 90/90/120/6 mg Filmtabletten) folgende zVT festgelegt [2]:

#### Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulationen

Für die Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten Kinder  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg wurde folgende zVT festgelegt:

- ABC+3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder RAL oder NVP oder LPV/r

In einer ergänzenden Information des G-BA über eine Änderung der zVT vom 24. Mai 2022 (Beratungsanforderung 2022-B-105z) wurde die zVT wie folgt geändert [3]:

- ABC+3TC oder ABC+FTC, jeweils in Kombination mit DTG oder RAL oder NVP oder LPV/r oder DRV/r oder ATV/r

#### Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulationen

Für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Kinder  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg wurde folgende zVT festgelegt:

- Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

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

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Angaben in Abschnitt 3.1 beruhen auf den jeweiligen Fachinformationen und der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs. Die Überprüfung, welche der Arzneimittel in Deutschland eine Zulassung für die Indikation zur Behandlung von Kindern ( $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg) mit HIV-1-Infektion haben, erfolgte anhand der jeweiligen Fachinformationen (<http://www.fachinfo.de/>).

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

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

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya<sup>®</sup> 150/150/200/10 mg und 90/90/120/6 mg Filmtabletten (Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Oktober 2022.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-391. Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Kindern (therapienaive und therapieerfahrene) im Alter von 2 bis  $< 6$  Jahre. 14. Januar 2022.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2022-B-105z (alte Verfahren: 2021-B-391). Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei Kindern (therapienaive und therapieerfahrene) im Alter von 2 bis  $< 6$  Jahre. 24. Mai 2022.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

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

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

Eine Übertragung und damit eine Infektion mit dem HI-Virus findet im Wesentlichen durch ungeschützten sexuellen Kontakt mit einem infizierten Partner (insbesondere bei nachweisbarer Viruslast), den gemeinsamen Gebrauch von Spritzenutensilien, meist unter Drogenabhängigen, und im Rahmen der Übertragung von einer HIV-infizierten Mutter auf das Neugeborene (vor der Geburt, unter der Geburt oder durch Stillen) statt [2]. Entsprechend erfolgt die Übertragung der HIV-Infektion in der pädiatrischen Population bei über 95% der Kinder vertikal durch die Mutter; hiervon werden etwa 75-90% peri- oder intrapartal und 10-25% in utero mit HIV infiziert. Zur Übertragung kommt es in der Regel nur bei Müttern mit unbekanntem HIV-Status, die entsprechend unbehandelt sind und eine messbare Viruslast aufweisen, oder bei unzureichender Transmissionsprophylaxe. Da auch eine Übertragung durch Stillen möglich ist, wird HIV-infizierten Müttern in den entwickelten Ländern vom Stillen abgeraten. Horizontale Übertragungswege (Transfusionen, Geschlechtsverkehr, Drogengebrauch) stellen bei Kindern die Ausnahme dar [3]. HIV-infizierte Jugendliche kann man grob in zwei Gruppen einteilen:

entweder wurden sie vertikal infiziert und sind entsprechend schon antiretroviral vorbehandelt oder sie haben sich erst vor kurzem als Teenager infiziert [4].

### Verlauf der HIV-Infektion

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

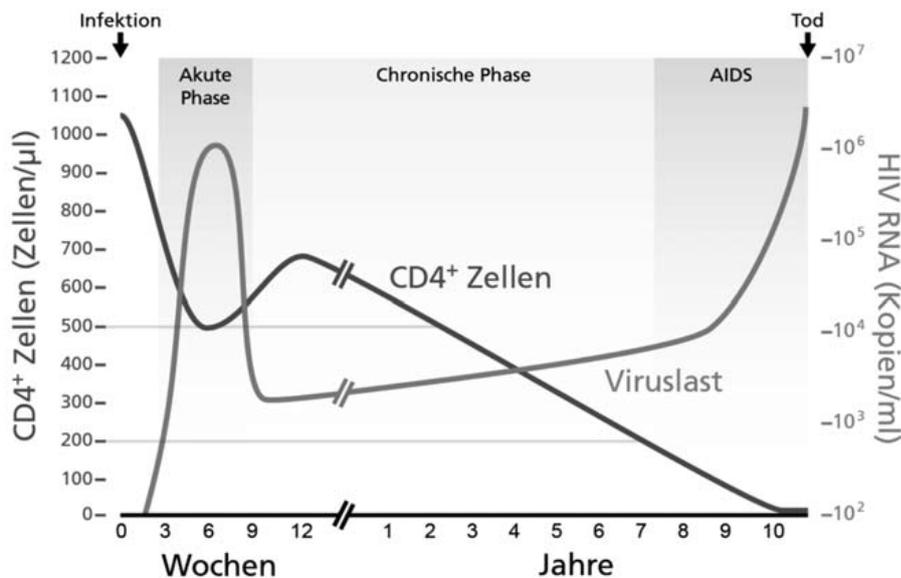


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion

Quelle: [2]

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

#### Akute Phase

In den meisten Fällen führt die **akute Infektion** mit HIV einige Tagen bis Wochen nach Ansteckung zu allgemeinen Infektionszeichen wie Fieber, Lymphknotenschwellung, allgemeinem Krankheitsgefühl oder flüchtigen Hautausschlägen. Parallel zum Abfall der CD4-Zellzahl ist in der Regel eine sehr hohe Viruslast messbar. Nach etwa einem Monat gehen die klinischen Symptome zurück und die Viruslast vermindert sich entsprechend und erreicht ein stabiles Niveau bei etwa 1% des Ausgangswerts (viraler Setpoint) [2]. Die Höhe des viralen Setpoint bestimmt dabei entscheidend die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression [5].

Tabelle 3-1: Korrelation zwischen viralem Setpoint und Krankheitsprogression

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

Parallel dazu steigt die Zahl der CD4-Zellen nach anfänglichem Abfall wieder an, wenn auch nicht auf das ursprüngliche Niveau [2].

### *Chronische Phase*

- Asymptomatische Phase (Latenzphase) (Stadium A; Tabelle 3-2): Auf die akute Phase folgt eine Periode von durchschnittlich acht bis zehn Jahren, in der die meisten Patienten klinisch asymptomatisch sind [6, 7]. Während dieser Zeit repliziert das Virus fortlaufend, insbesondere in den lymphatischen Organen, wobei es zu einem kontinuierlichen und progredienten Abfall der CD4-Zellen im Blut kommt [8-10]. Die damit einhergehende permanente Hyperaktivierung des Immunsystems und die fortschreitende Verminderung der CD4-Zellen resultieren letztendlich in ersten klinischen Symptomen (siehe „Symptomatische Phase“) [7, 11, 12], aber auch unspezifische Erscheinungen wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Durchfälle oder Fieber.
- Symptomatische Phase (Stadium B; Tabelle 3-2): In der symptomatischen Phase steigt die Viruslast im Plasma exponentiell an, während die CD4-Zellzahlen drastisch zurückgehen. Als Folge treten unterschiedliche Erkrankungen und Beschwerden auf, beispielsweise Infektionen durch Bakterien (Listeriose), Viren (Herpes Zoster, orale Leukoplakie), Pilze (Candidosen) oder Parasiten (bazilliäre Angiomatose). Des Weiteren entwickeln die Patienten mitunter subfebrile Temperaturen, eine chronische Diarrhoe oder periphere Neuropathien. Bei Frauen werden zudem Entzündungen des kleinen Beckens mit Tuben- oder Ovarialabszessen sowie zervikale Dysplasien beobachtet (Tabelle 3-3).

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

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

infolge des Immundefekts und unter Therapie auftretenden AIDS-definierenden Ereignissen, die potenziell auch die Folge eines Immurrekonstitutionssyndroms oder einer zum Zeitpunkt des Auftretens noch unzureichenden virologischen Suppression sein können.

Die HIV-Infektion bei Kindern unterscheidet sich sowohl hinsichtlich der Virusdynamik als auch der Symptomatik wesentlich von der HIV-Infektion bei Erwachsenen: Bei unbehandelten Kindern steigt die Viruslast meist deutlich auf über 1.000.000 Kopien/mL und nimmt danach über mehrere Jahre nur langsam ab. Bei unbehandelten Säuglingen zeigt sich in etwa 10-25% der Fälle eine schnelle Progression mit AIDS-definierenden Erkrankungen und teils tödlichem Verlauf [3].

### **Stadieneinteilung und klinische Kategorisierung der HIV-Infektion**

Die CD4-Zellzahl und die klinische Präsentation des Patienten werden zur Einteilung in Krankheitsstadien gemäß Centers for Disease Control and Prevention (CDC-)Klassifikation herangezogen (Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Die Falldefinitionen für die Surveillance der HIV-Infektion wurden vom CDC in eine Einzelfalldefinition für Personen aller Altersstufen überarbeitet und kombiniert [15].

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

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

Quelle: [2]  
a: Zu den AIDS-Erkrankungen beziehungsweise Klinik siehe Tabelle 3-3  
AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CD4=Cluster of Differentiation 4, HIV=Humanes Immundefizienzvirus

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

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

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

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

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

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

#### *Epidemiologie*

HIV-Infektionen traten in Deutschland in den letzten Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auf [16]. Meldungen über labordiagnostisch gesicherte Nachweise der HIV-Infektion (Neudiagnosen) erfolgten bei Männern (1.894/77,2%) häufiger als bei Frauen (558/22,7%; divers: 2/0,1%; Stand: 1. Juni 2021) [17]. Die Zahl der in Deutschland gemeldeten HIV-Neudiagnosen im Jahr 2020 ist deutlich geringer als in den Jahren zuvor. Dies könnte zum einen auf die Coronavirus-Erkrankung (COVID)-19-Pandemie und zum anderen möglicherweise auf den vermehrten Einsatz der HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) zurückzuführen sein, die seit September 2019 zu Lasten der Krankenkassen verschrieben werden kann. Durch den Pandemie-bedingten Rückgang bei den HIV-Testungen in 2020 wird allerdings befürchtet, dass es zu einer steigenden Zahl noch nicht diagnostizierter HIV-Infektionen gekommen ist [16].

Die geschätzte Zahl der HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt (klinisches AIDS oder CD4-Zellzahl  $< 200$  Zellen/ $\mu$ L) im Jahr 2020 liegt zwischen 830 und 960 Patienten [18].

#### *Alter*

Mit dem Alter sinkt die Fähigkeit des Immunsystems zur Regeneration, sodass das Risiko für rasche CD4-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation steigt [19]. Ein höheres Lebensalter ist mit einer höheren Progressionsrate assoziiert [2]. Dies zeigt sich bei einer unbehandelten HIV-Infektion beispielsweise anhand der Abhängigkeit des medianen Überlebens und der medianen Zeit bis zur Entwicklung von AIDS vom Alter zum Zeitpunkt der Serokonversion [20]:

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

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

Quelle: [20]  
AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, KI=Konfidenzintervall

### ***Geschlecht***

Geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen vor allem bezüglich der Viruslast, nicht jedoch hinsichtlich der CD4-Zellzahl oder der Krankheitsprogression. Im Allgemeinen ist die Viruslast bei Frauen um bis zu 41% niedriger als bei Männern [21]. Dieser Unterschied hängt allerdings von der CD4-Zellzahl ab: Bei  $\leq 50$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> ist die Viruslast bei Frauen höher und bei  $>350$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup> niedriger als bei Männern [22-24]. Als Ursachen werden hormonelle Unterschiede (Progesteron führt über die gesteigerte Interferon-alpha Freisetzung zu einer stärkeren Immunaktivierung, die die HIV-1-Virusreplikation unterdrückt) [25] und Faktoren, die den CD4-Zellumsatz beeinflussen [22, 23], diskutiert. Obwohl die Viruslast bei Frauen niedriger ist als bei Männern, sind die Progressionsraten zu AIDS vergleichbar [24] und es zeigen sich keine Unterschiede bei dem virologischen Ansprechen auf eine antiretrovirale Therapie [4]. In einer Analyse der Swiss HIV Cohort Study wurde auf Basis von 3.925 Patienten (1.984 Männer und 1.941 Frauen) bestätigt, dass das vermeintlich geringere initiale virologische Ansprechen bei Frauen primär auf die unterschiedliche Prävalenz von sozioökonomischen Charakteristika zwischen den Geschlechtern zurückzuführen ist [26].

### ***Kinder und Jugendliche***

Die Zahl an HIV-infizierten Kindern (gemäß Robert Koch-Institut [RKI] definiert als Personen unter 15 Jahren) lag früher relativ konstant bei geschätzten 200 in Deutschland [27-31]; allerdings wird die Größe der Population der Kinder in den Epidemiologischen Bulletins des RKI seit 2014 nicht mehr separat berichtet. Dabei wurden über 95% der infizierten Kinder „vertikal“ vor, während oder nach ihrer Geburt durch die Mutter infiziert – dies sind in Deutschland seit 2014 konstant weniger als 10 Kinder pro Jahr [18, 32-37]. Wie beschrieben, unterscheidet sich eine HIV-Infektion im Kindesalter im Infektionsmodus, in der viralen Dynamik, Reife des Immunsystems und im klinischen Verlauf maßgeblich von der Infektion bei Erwachsenen [38]. Eine unbehandelte HIV-Infektion verläuft in zwei Phasen: Nach der Infektion steigt die Viruslast rasch auf über 1.000.000 Kopien/mL an und nimmt danach über vier bis fünf Jahre nur langsam ab. Ohne entsprechende antiretrovirale Therapie stellen sich bei etwa 10-25% der Säuglinge AIDS-definierende Erkrankungen innerhalb des ersten Lebensjahres ein [3].

## Therapieziele und Zielpopulation

Das grundsätzliche Ziel der antiretroviralen Therapie ist, durch die Hemmung der HIV-Replikation und konsekutive dauerhafte Suppression der Viruslast infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine immunologische Rekonstitution zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren. Dadurch werden Morbidität, Mortalität und Infektiosität vermindert und die Überlebenszeit verlängert. Als Therapieziel bei Kindern und Jugendlichen kommt noch eine möglichst normale körperliche und neurokognitive Entwicklung hinzu [38, 39].

Das virologische Ziel einer antiretroviralen Therapie ist damit die Reduktion der Viruslast unter die Nachweisgrenze und Verhinderung der Virusreplikation, da diese mit der Gefahr der Entwicklung Resistenz-assoziiierter Mutationen korreliert: Je geringer also die Virusreplikation, desto geringer die Gefahr für Resistenzentwicklung. Das Auftreten resistenter Virusvarianten ist auf die hohe Fehlerrate bei der reversen Transkription („Umschreiben“ des Virusgenoms von RNA in DNA) zurückzuführen: So entstehen unter einer insuffizienten antiretroviralen Therapie ständig neue und teils resistenzrelevante Virusmutanten („Quasispezies“), die unter antiretroviraler Therapie selektiert werden und somit gegenüber dem Wildtyp-Virus einen Selektionsvorteil aufweisen. Resistente Virusmutanten sind eine wesentliche Ursache für das Auftreten eines virologischen Versagens [40]. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Tatsache, dass resistente Virusmutanten archiviert werden und somit zu einer irreversiblen und dauerhaften Resistenz gegen die entsprechende Substanz oder bei kreuzresistenten Viren gegen mehrere oder sogar alle Substanzen aus einer Substanzklasse führen können. Nur eine hohe virologische Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie und eine dauerhafte Suppression der Viruslast können Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern [39].

Hinsichtlich des Therapiebeginns wird in nationalen und internationalen Leitlinien – so auch in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien – empfohlen, die antiretrovirale Therapie bei allen erwachsenen und jugendlichen HIV-Infizierten unmittelbar zu beginnen [4, 39, 41, 42].

Neben der klinischen ist dabei eine weitere Rationale für den frühen Therapiebeginn der evidenzbasierte „Treatment as Prevention“-Ansatz: In der randomisierten Studie HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052 [43] wurde gezeigt, dass eine frühe Therapie das Transmissionsrisiko senkt und die Morbidität der behandelten HIV-Infizierten reduziert; das Transmissionsrisiko für den HIV-negativen Partner sank um 96%, wenn der HIV-positive Partner früh (CD4-Zellzahl 350-550 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>) versus spät (CD4-Zellzahl <200 CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>) behandelt wurde.

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

und der langfristigen Medikamenten-Toxizität bestehen. Da ein Nutzen der antiretroviralen Kombinationstherapie hinsichtlich neurokognitiver Leistungen und der Pubertätsentwicklung und auch ein positiver Einfluss auf das Wachstum möglich ist, wird in dieser Altersgruppe empfohlen, die Therapieindikation in Abhängigkeit von der Bereitschaft der Kinder zur Therapie und der zu erwartenden Adhärenz großzügig zu stellen. Bei klinisch und immunologisch stabilen Kindern ist eine abwartende Haltung zu vertreten. Wenn bei Kindern Symptome und/oder ein Immundefekt vorliegen, sollen sie unabhängig vom Alter behandelt werden. Alle Jugendlichen im Alter von >12 Jahren sollen wie Erwachsene behandelt werden [38].

Tabelle 3-5: Indikation zur antiretroviralen Therapie

Alter	Kriterium	Empfehlung
Säuglinge	Unabhängig von Klinik und immunologischem Status	Sollen unverzüglich eine ART erhalten
>12 Monate-36 Monate	Unabhängig von Klinik und immunologischem Status	Sollen eine ART erhalten
37 Monate-12 Jahre	Asymptomatische Infektion ohne Immundefekt	Sollten eine ART erhalten
	Symptomatische Infektion und/oder bei Vorliegen eines Immundefekts	Sollen eine ART erhalten
Alle Jugendlichen >12 Jahre	Unabhängig von Klinik und immunologischem Status	Sollen wie Erwachsene therapiert werden <sup>a</sup>
Quelle: [38] a: [44] ART=Antiretrovirale Kombinationstherapie		

In anderen Leitlinien wird auch für Kinder und Jugendliche ein sofortiger Therapiebeginn empfohlen, unabhängig von Alter und weiteren Faktoren wie CD4-Zellzahl [4, 41, 45].

Ein anhaltender Therapieerfolg ist dabei nur mit einer hohen Adhärenz erreichbar und gerade dies stellt bei Adoleszenten weltweit eine besondere Herausforderung dar [4]: Jugendliche wiesen im Vergleich zu Erwachsenen bisher nicht nur eine deutlich schlechtere Adhärenz und entsprechend Virussuppression auf, sondern es kam bei ihnen auch häufiger zu einem Wiederanstieg der Viruslast nach initialer Suppression. Bei Jugendlichen, die sich nicht nur mit vielfältigen psychosozialen Problemen, sondern auch mit anderen Hindernissen wie beispielsweise Misstrauen gegenüber Ärzten und Medikamenten oder Fehlinformationen konfrontiert sehen, die die Adhärenz negativ beeinflussen, sollte entsprechend vor Beginn der Therapie die Bereitschaft und Fähigkeit zur Therapieadhärenz überprüft werden [4, 38]. Grundsätzlich ist es sinnvoll, einen individualisierten Plan zu entwickeln, der die jeweiligen Bedürfnisse und den Alltag des Patienten sowie das Umfeld berücksichtigt. Maßnahmen im Sinne einer Therapievereinfachung wie eine einmal tägliche Gabe, Reduktion von Tablettenzahl und -größe sowie möglichst lange Dosisintervalle bieten eine Chance, die

Adhärenz zu verbessern. Auch der Einsatz von Fixkombinationen kann potenziell einen positiven Beitrag zur Adhärenzförderung leisten [38].

Insbesondere auch vor dem Hintergrund des frühen Therapiebeginns bei lebenslanger Therapiedauer sind heute nicht nur die virologische und immunologische Wirksamkeit, sondern vor allem auch die Verträglichkeit, das Langzeitsicherheitsprofil und die Convenience der antiretroviralen Therapie besonders wichtig – dies sowohl bei der Initiierung einer antiretroviralen Therapie als auch bei der Umstellung.

Eine Umstellung kann wegen virologischem Versagen, Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzproblemen, Schwangerschaft, Begleittherapien, Patientenwunsch oder potenziellen Interaktionen notwendig werden [39], oder sinnvoll im Sinne einer Therapieoptimierung sein, so zum Beispiel zur Leitlinien-empfohlenen präventiven Vermeidung von Langzeittoxizitäten [41]. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime sind virologische Versagen mittlerweile selten, die Hauptindikationen, respektive Gründe für eine Therapieumstellung sind heute Nebenwirkungen und Adhärenzprobleme [46-49]. Die Substanzauswahl bei einem Therapiewechsel muss sich an der Indikation, respektive dem Grund für den Wechsel (Nebenwirkungen, virologisches Versagen, Verbesserung und Sicherstellung der Adhärenz durch Therapievereinfachung) sowie dem individuellen Patientenprofil (Komorbiditäten, Resistenzen) orientieren. Bei Kindern kommt dem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil aufgrund der Dauer der lebenslangen Therapie bei im Vergleich zu den Erwachsenen gleichzeitig begrenzteren Optionen eine besondere Bedeutung zu [38].

EVG/COBI/FTC/TAF wird zur Behandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten  $\geq 2$  Jahre und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg angewendet, die mit HIV-1 infiziert sind. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV verbundenen Mutationen nachweisbar sein. Im Rahmen der zweiten Zulassungserweiterung von EVG/COBI/FTC/TAF wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nur die Teilpopulation der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Kinder von  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahren und mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg, die mit HIV-1 infiziert sind, betrachtet.

Die Zielpopulation für EVG/COBI/FTC/TAF sind somit antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte HIV-1-infizierte Kinder von  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahren und mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

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

Durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (Kombination von drei Substanzen aus mindestens zwei Substanzklassen) im Jahr 1996 hat sich die HIV-Infektion von einer tödlichen in eine chronische, allerdings nicht heilbare Infektion gewandelt, die lebenslang behandelt werden muss [50]. Ohne Therapie versterben vermutlich mehr als 90% aller HIV-infizierten Patienten an AIDS. Zwischen erster AIDS-definierender Erkrankung (opportunistische Infektionen und bösartige Tumore) und Tod vergingen in der Regel zwischen zwei und vier Jahre, untherapiert verstarben die Patienten oft innerhalb nur eines Jahres [13, 14, 51]. Mit einer antiretroviralen Therapie und damit Suppression des Virus kann nicht nur die Krankheitsprogression bis hin zu AIDS oder Tod verhindert, sondern heute eine fast normale Lebenserwartung erreicht werden [2].

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

Derzeit stehen grundsätzlich folgende Substanzklassen für die antiretrovirale Therapie zur Verfügung [52]:

1. Nukleos(t)idische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase, indem sie anstelle physiologischer Nukleoside in die neu gebildete DNA-Kette eingebaut werden und als falsche Substrate zum Strangabbruch führen.
2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) blockieren das HIV-eigene Enzym Reverse Transkriptase nicht-kompetitiv, indem sie direkt an das Enzym binden. Durch die daraus resultierende Konformationsänderung wird die Funktionsfähigkeit der Reversen Transkriptase eingeschränkt.
3. Protease-Inhibitoren (PI) blockieren das HIV-eigene Enzym Protease, wodurch nicht-infektiöse Viruspartikel entstehen. Die aktuell eingesetzten PI sind in der Regel nur in Kombination mit einem pharmakokinetischen Verstärker zugelassen und werden entsprechend eingesetzt. Derzeit sind zwei Substanzen zur pharmakokinetischen Verstärkung verfügbar (COBI, Ritonavir [RTV]).
4. INI blockieren das HIV-eigene Enzym Integrase und unterbinden so die Integration der viralen DNA in das Wirtsgenom.
5. Entry-Inhibitoren verhindern den Eintritt des Virus in die CD4-Zelle:

- Attachment-Inhibitoren hemmen die Interaktion des HI-Virus mit dem CD4-Rezeptor durch Bindung an die Glykoprotein (gp)120-Untereinheit des glykosylierten HIV-1-Hüllproteins gp160.
- Post-Attachment-Inhibitoren binden an die Domäne 2 von CD4 und stören so die nach der Anhaftung für das Eindringen der HIV-1-Viruspartikel in die Wirtszellen erforderlichen Schritte.
- CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (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.

Entsprechend der Deutsch-Österreichischen und europäischen Leitlinien besteht eine Initialtherapie empfehlungsgemäß aus der Kombination von zwei Substanzen aus der Klasse der NRTI (NRTI-Backbone) mit einer dritten Substanz entweder aus der Substanzklasse der NNRTI oder der PI geboostert mit /r oder COBI (/co) oder der INI (Kombinations- oder dritter Partner) [38, 39, 41]. Gemäß aktueller Deutsch-Österreichischer Leitlinie kann alternativ auch die Kombination aus einem NRTI (3TC) und einem INI (DTG) eingesetzt werden [39].

Klinisch deutlich bevorzugt eingesetzt werden in Deutschland dabei Substanzen aus der Klasse der INI. Die Wahl des Therapieregimes bei einer Umstellung ist hochindividualisiert und richtet sich empfehlungsgemäß nach Umstellungsindikation, respektive -grund und Vortherapie, allerdings wird eine Dreifach-Standardtherapie aus NRTI-Backbone und dritten Partner in der klinischen Praxis, sofern medizinisch möglich, in der Regel beibehalten. Auch bei Kindern und Jugendlichen stellt die Dreifach-Therapie die grundsätzliche Therapiestrategie dar und wird in den Leitlinien empfohlen [4, 38, 39, 41, 45].

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

1. Wirkmechanismus und Resistenzprofil: NRTI und NNRTI hemmen die virale Reverse Transkriptase, PI inhibieren die Protease und INI die Integrase; CCR5-Antagonisten blockieren den für den Virus-Eintritt in die CD4-Zelle notwendigen CCR5-Korezeptor. Aufgrund der Unterschiede in den viralen Zielenzymen ergeben sich vollständig unterschiedliche Resistenzprofile; es gibt keine Kreuzresistenzen zwischen den Klassen, sodass diese Substanzklassen im Rahmen einer Kombinationstherapie entsprechend sequentiell eingesetzt werden können. Für die Initialtherapie sind Resistenzen insofern relevant, als dass in Deutschland bei 9-12% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten sind [39, 53-55]. Daher sollte vor Therapiebeginn und bei virologischem Therapieversagen eine genotypische Resistenzanalyse aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte, respektive ein Tropismustest erfolgen [38, 39]. An deren Ergebnis muss sich die Substanz(klassen)auswahl orientieren.

2. Nebenwirkungsprofil: Auch die Nebenwirkungsprofile der verschiedenen Klassen und Substanzen unterscheiden sich – so sind beispielsweise gastrointestinale Nebenwirkungen unter geboosterten PI häufig [56-64], während es unter NNRTI primär zu Haut- und Überempfindlichkeitsreaktionen kommt [65-69]. In der Klasse der INI treten – je nach Substanz unterschiedlich stark ausgeprägt – psychiatrische Nebenwirkungen wie Schlafstörungen oder anormale Träume auf [70-73]. Bei einer Therapieumstellung aufgrund von Nebenwirkungen sollte das neue Regime dahingehend zusammengestellt werden, diese Nebenwirkungen zu vermeiden oder wenigstens zu reduzieren.
3. Metabolisierung: Aufgrund der unterschiedlichen Metabolisierung haben die Substanzklassen unterschiedliche Wechselwirkungsprofile – insbesondere bei komorbiden Patienten muss sich die Auswahl der Substanzklasse (und Substanz) auch an den potenziellen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten orientieren.

Zusammenfassend sind derzeit in Deutschland 39 Arzneimittel<sup>1,2,3</sup> (Einzelsubstanzen, Fixkombinationen oder Single-Tablet-Regime [STR]) aus fünf verschiedenen Substanzklassen für die Behandlung HIV-1-infizierter Patienten zugelassen. Für Kinder  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahre und mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg reduziert sich die Anzahl der zugelassenen Arzneimittel deutlich auf 18 (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Zugelassene und auf dem deutschen Markt verfügbare Arzneimittel für die antiretrovirale Therapie bei Kindern  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahre<sup>1,2,3</sup>

NRTI	NNRTI	PI	INI	Entry-Inhibitoren <sup>a</sup>
Abacavir (Ziagen <sup>®</sup> ) [74, 75]	Efavirenz (Sustiva <sup>®</sup> ) [66]	Atazanavir (Reyataz <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [76]	Dolutegravir (Tivicay <sup>®</sup> ) [73, 77]	Maraviroc (Celsentri <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> [78, 79]
Abacavir/Lamivudin (Kivexa <sup>®</sup> ) [80]	Etravirin (Intelence <sup>®</sup> ) <sup>a</sup> [69]	Darunavir (Prezista <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [60-62]	Raltegravir (Isentress <sup>®</sup> ) [72, 73, 77, 81-83]	
Emtricitabin (Emtriva <sup>®</sup> ) [84, 85]	Nevirapin (Viramune <sup>®</sup> ) <sup>c</sup> [65]	Fosamprenavir (Telzir <sup>®</sup> ) <sup>b</sup> [63, 64]		
Lamivudin (Epivir <sup>®</sup> ) [86, 87]		Lopinavir/Ritonavir (Kaletra <sup>®</sup> ) [56, 57]		
Tenofoviridisoproxil (Viread <sup>®</sup> ) [88-92]		Ritonavir (Norvir <sup>®</sup> ) <sup>d</sup> [93, 94]		

<sup>1</sup> Die NRTI Stavudin (Zerit<sup>®</sup>) und Didanosin (Videx<sup>®</sup>) werden hier nicht mehr berücksichtigt, da beide Substanzen in Deutschland nicht mehr verfügbar sind.

<sup>2</sup> Generika werden in der Zählung nicht berücksichtigt, da diese die tatsächlichen therapeutischen Optionen naturgemäß nicht erweitern.

<sup>3</sup> Aktuell befindet sich die Fixkombination Biktarvy<sup>®</sup> (Bictegravir[BIC]/FTC/TAF) im Zulassungsverfahren für die Population der Jugendlichen und Kinder im Alter von 2 bis  $< 18$  Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg. Entsprechend steht in Kürze ein weiteres STR mit einem weiteren INI für die hier relevante Population der Kinder im Alter von 2 bis  $< 6$  Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg zur Verfügung. In der amerikanischen Leitlinie wurde BIC/FTC/TAF bereits als bevorzugt empfohlenes INI-Regime für Kinder  $\geq 2$  Jahre aufgenommen [45].

NRTI	NNRTI	PI	INI	Entry-Inhibitoren <sup>a</sup>
Zidovudin (Retrovir <sup>®</sup> ) [95-97]				
Zidovudin/ Lamivudin (Combivir <sup>®</sup> ) [98]				
<p>a: Zugelassen nur bei antiretroviral vorbehandelten Patienten</p> <p>b: Zugelassen nur in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (Norvir<sup>®</sup>) [93, 94]; Atazanavir und Darunavir 800 mg auch zugelassen in Kombination mit Cobicistat (Tybost<sup>®</sup>) [99, 100]</p> <p>c: Zwar sind sowohl Viramune<sup>®</sup> Tabletten als auch Viramune<sup>®</sup> Retardtabletten nicht mehr verfügbar, allerdings liegt eine Vielzahl generischer Formulierungen vor, so dass die Substanz auch weiterhin uneingeschränkt eingesetzt werden kann.</p> <p>d: Einsatz ausschließlich als pharmakokinetischer Booster</p> <p>INI=Integrase-Inhibitor, NNRTI=Nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse Transkriptase-Inhibitor, PI=Protease-Inhibitor</p>				

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

Die Auswahl einer patientenindividuell optimalen Therapie ist sowohl bei der Zusammenstellung der Initialtherapie als auch bei der Umstellung einer antiretroviralen Therapie von entscheidender Bedeutung. Bei der Wahl eines initialen Regimes sind grundsätzlich folgende Faktoren zu beachten [4, 39]:

- Substanzklasse & Profil der individuellen Substanz (Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil, Resistenzbarriere<sup>4</sup>, potenzielle Wechselwirkungen, pharmakokinetisches Profil, potenzielle additive Toxizitäten, Begleitrisiken)
- Virus (virologischer und immunologischer Status, Resistenzen)
- Anamnese (Komorbiditäten, Koinfektionen, Humanes Leukozytenantigen [HLA]-B\*5701-Typisierung, Schwangerschaft, Kinderwunsch)
- Patient (persönliche, berufliche und psychische Faktoren)

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

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

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

Generell wird bei den Empfehlungen zur vorbehandelten Patientenpopulation je nach virologischem Status zwischen virologisch supprimierten Patienten und Patienten mit virologischem Versagen unterschieden. Aufgrund der hohen Wirksamkeit der verfügbaren Regime tritt virologisches Versagen mittlerweile selten auf [101, 102] und der häufigste Grund für einen Anstieg der Viruslast ist eine nicht ausreichende Adhärenz [39]. Die wesentlichen Indikationen für eine Therapieumstellung sind Nebenwirkungen [46-49]; ein Hauptgrund für eine Umstellung ist eine Therapieoptimierung im Sinne einer Therapievereinfachung oder zur präventiven Vermeidung von Langzeittoxizitäten. Aufgrund des hohen Individualisierungsgrades bei einer Umstellung enthalten evidenzbasierte Leitlinien keine substanzspezifischen, sondern vor allem generelle Umstellungshinweise, auf deren Basis das alternative Therapieregime individualisiert zusammengestellt werden sollte. Bei Kindern und Jugendlichen zählt virologisches Versagen noch zu den Hauptgründen für eine Therapieumstellung, die weiteren Indikationen sind ebenfalls eine Therapievereinfachung oder Nebenwirkungen [38].

In den Deutsch-Österreichischen Leitlinien wird die Einhaltung folgender Prinzipien empfohlen [39]: Bei einer Umstellung eines supprimierenden Regimes sollten zur Vereinfachung STR aus Zwei- oder Dreifach-Kombinationen bevorzugt werden – unter Berücksichtigung der Wünsche des Patienten, von Komorbiditäten und Resistenzen. Im Hinblick auf duale Therapien konnte für DTG/Rilpivirin und DTG/3TC die Nicht-Unterlegenheit gegen die Fortführung einer erfolgreichen antiretroviralen Therapie in der Erst- oder Zweitlinien gezeigt werden. Der Einsatz ist vor allem bei Patienten mit erhöhten kardiovaskulären und renalen Risiken in Betracht zu ziehen, bei denen der Verzicht auf ABC und Tenofovir (Tenofoviridisoproxil [TDF] und TAF) ratsam scheint. Für die duale Therapie mit geboosterten PI (plus 3TC) fehlen ausreichend gepowerte Studien, des Weiteren ist kein Vorteil zu sehen und es fehlen PI-haltige STR für diese Strategie. Eine Therapieumstellung bei virologischem Versagen sollte ebenfalls die gesamte Therapievorgeschichte<sup>5</sup> des Patienten (virologisches Ansprechen, Resistenzen, Komorbiditäten, Toxizitäten) berücksichtigen, ebenso Wechselwirkungen des neuen Regimes mit eventueller Begleitmedikation. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen soll in Anbetracht einer lebenslangen Therapie und aufgrund der im Kindesalter nur begrenzt zur Verfügung stehenden Medikamente eine Therapieumstellung immer eindeutig und dokumentiert begründet sein [38].

Neben der Wirksamkeit und (Langzeit-)Verträglichkeit der antiretroviralen Substanzen ist gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinien die regelmäßige Einnahme, respektive eine möglichst hohe Adhärenz für einen anhaltenden Therapieerfolg nötig [38, 39]. Die Herausforderungen im Hinblick auf die Adhärenz in der antiretroviralen Therapie sind groß, denn der für eine dauerhafte virale Suppression notwendige Adhärenz-Grad ist besonders hoch. Bereits kurze Unterbrechungen oder Therapiephasen mit suboptimaler Adhärenz können, vor

---

<sup>5</sup> Bei Vorliegen einer Hepatitis B (HBV)-Koinfektion sollte eine HBV-wirksame Substanz eingesetzt (nicht ausschließlich 3TC oder FTC) und bei Absetzen von TDF oder TAF die Möglichkeit einer HBV-Reaktivierung berücksichtigt werden, ebenso der fehlende Schutz vor einer HBV-Infektion nach Absetzen von Tenofovir (und in geringerem Ausmaß 3TC und FTC) bei nicht-immunen Personen mit HBV-Infektionsrisiko.

allem bei Kombinationen mit fragilem Resistenzprofil und/oder kurzer Halbwertszeit, zu einem Anstieg der Viruslast mit nachfolgendem immunologischen Versagen [103-106], Resistenzen [107-109] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [110] führen. Resistente Viren schränken therapeutische Optionen ein und erhöhen zudem Komplexität und Kosten der nachfolgend eingesetzten Regime, was wiederum das Risiko der Nicht-Adhärenz steigert: Aufgrund der limitierten Optionen hat der Behandler nicht mehr die Möglichkeit, ein individuell optimales Regime zusammenzustellen und somit auch die Adhärenz bestmöglich zu unterstützen [111]. Zudem steigt mit ansteigender Viruslast auch das Transmissionsrisiko; hinzu kommt, dass eine antiretrovirale Therapie bei Vorliegen übertragener resistenter Viren von Anfang an komplizierter und im Zweifel auch teurer werden kann [4]. Mit verlängerter Lebenserwartung und damit auch verlängertem Therapiezeitraum nimmt sowohl die Bedeutung der dauerhaften Adhärenz als auch der Bedarf an verschiedenen antiretroviralen Substanzen und Substanzklassen deutlich zu [101, 112-114].

Aus diesen Gründen stellt gemäß Leitlinien die Förderung der Adhärenz einen wichtigen Schwerpunkt in der Behandlung HIV-infizierter Patienten dar. Umfragen unter Patienten haben gezeigt, dass Nebenwirkungen und die Komplexität des Regimes den größten Einfluss auf die Adhärenz haben [49, 115-121]. Nebenwirkungen gehören mit einem Anteil von 19-25% nach wie vor zu den häufigsten Gründen für Therapieumstellungen und –abbrüche [49, 122], aber auch für Nicht-Adhärenz [122]. Wichtig ist dabei vor allem auch die Arzt-seitige Information, Aufklärung und Unterstützung sowie die intensive Betreuung und Zusammenarbeit mit dem Patienten [111] (siehe dazu auch [4, 39] und einen Bericht zur HIV-Resistenztestung des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung“ des G-BA [123]). Zu den in Leitlinien empfohlenen Strategien zur Adhärenzförderung gehören neben der Verbesserung der Verträglichkeit auch die Verringerung von Dosisfrequenz und Tablettenzahl. Letzteres dient neben der einfacheren Anwendung auch der Vermeidung der selektiven Nicht-Adhärenz, und zwar unabhängig davon, ob diese durch bewusste Nicht-Einnahme bestimmter Tabletten, durch simples Vergessen oder durch Unwissenheit um die Bedeutung der Adhärenz verursacht wird. Dem tragen ebenso die klinischen Leitlinien mit ihren Empfehlungen zu Therapievereinfachung – beispielsweise durch Einsatz von Fixkombinationen – Rechnung [4, 38, 39, 41, 45]. Darüber hinaus ist und bleibt die Individualisierung der Therapie, also ein möglichst auf die Lebensumstände des Patienten zugeschnittenes und mit ihm abgestimmtes Regime, besonders wichtig [4, 39, 124].

Naturgemäß spielt die Adhärenz bei Kindern und Jugendlichen eine besondere Rolle, denn diese wird bei Kindern je nach Alter nur zu 70% erreicht und ist bei pubertierenden Jugendlichen besonders problematisch [125]. Des Weiteren variiert die Adhärenz im Verlauf der Behandlung und nimmt mit steigendem Alter der Kinder und Jugendlichen ab [45]. Eine besondere Herausforderung ist die Adhärenz von Adoleszenten und es zeigt sich in der für diese Altersgruppe besonderen Lebenssituation eine deutlich schlechtere Adhärenz mit einem hohen Risiko für ein Therapieversagen [38, 45]. Oft wird auch von den betreuenden Personen zu viel Verantwortung auf die Kinder und Jugendlichen übertragen [45]. Die Adhärenz bei Jugendlichen kann dabei durch verschiedene Faktoren wie Gruppentherapien oder den Einsatz von mobiler Kommunikation gesteigert werden [38, 45]. Zu den Hauptgründen für eine unzureichende Adhärenz zählen simples Vergessen, aber auch die bewusste Entscheidung

gegen die Einnahme der Medikation [126]. Non-Adhärenz ist in der pädiatrischen HIV-Therapie ein großes Problem, auch aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von einmal täglich einzunehmenden Regimen [45]. Als adhärenzfördernd gelten nebenwirkungsarme und möglichst einfache, einmal tägliche Regime, wobei das Kind oder der Jugendliche altersgemäß in die Therapieplanung miteinbezogen und auch über mögliche Nebenwirkungen informiert werden sollte. Ebenfalls von Vorteil ist, wenn Eltern und Kind das gleiche Regime einnehmen. Zur Kontrolle der Adhärenz sind regelmäßige Bestimmungen der Plasmaspiegel im Rahmen der Verlaufskontrollen sinnvoll [38, 45, 125].

Neben der Adhärenz spielt auch die Persistenz, das heißt die Zeitdauer, für die ein Patient auf einer verschriebenen Therapie bleibt, eine wichtige Rolle: Eine geringe Persistenz ist mit höheren Risiken hinsichtlich eines virologischen Rebounds mit möglicher Resistenzbildung und konsekutiv einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität verbunden [127, 128]. Wichtige Faktoren für eine gute Persistenz stellen vor allem das Nebenwirkungsprofil, hier insbesondere auch das Langzeitsicherheitsprofil, und eine dauerhaft hohe Wirksamkeit der Therapie dar; des Weiteren ist auch die Convenience hochrelevant. Hier zeigen sich teils deutliche Unterschiede zwischen unterschiedlichen Regimen; wesentliche Treiber für die Persistenz scheinen primär das Nebenwirkungsprofil und die Formulierung als STR [48, 49].

### **Therapeutischer Bedarf**

Derzeit sind in Deutschland 39 Arzneimittel aus fünf verschiedenen Substanzklassen zur Behandlung der HIV-1-Infektion zugelassen und verfügbar, 18 davon für Kinder <6 Jahren (Tabelle 3-6) – allerdings reduziert sich die vermeintliche Breite an verfügbaren Optionen in der klinischen Praxis deutlich, insbesondere für Kinder  $\geq 2$  bis <6 Jahre. So werden eine ganze Reihe der grundsätzlich zugelassenen Substanzen heute aufgrund von unzureichender Wirksamkeit und/oder einem ungünstigen Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil nicht mehr oder nur in Einzelfällen eingesetzt und sind von daher als obsolet zu betrachten (Zidovudin [AZT] und Fosamprenavir [FPV]). Einige weitere entsprechen nicht mehr dem aktuell anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnis (Efavirenz [EFV], LPV/r, NVP) oder sind per se nur eingeschränkt einsetzbar: Etravirin (ETV) und Maraviroc (MVC) sind nur für vorbehandelte Patienten zugelassen; ETV muss mit einem geboosterten PI und weiteren Substanzen kombiniert werden, während MVC nur bei Patienten mit CCR5-tropen Viren eingesetzt werden darf. Tipranavir (TPV) ist nur bei mehrfach vorbehandelten Kindern mit Viren, die gegen mehrere PI resistent sind, und nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten zugelassen, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt. Enfuvirtid (T-20) ist ausschließlich durch subkutane Injektion anzuwenden und wird in der klinischen Praxis entsprechend nur bei Patienten eingesetzt, die keine anderen Optionen mehr haben. Der PI RTV findet aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils ausschließlich in subtherapeutischen Dosierungen als pharmakokinetischer Booster Anwendung. Speziell für die Population der Kinder  $\geq 2$  bis <6 Jahre, für die per se viel weniger Produkte zugelassen sind, bleiben im Hinblick auf die genannten Einschränkungen nur wenige Therapieregime übrig, von denen bislang keine Kombination in Form eines STR zur Verfügung steht<sup>3</sup> – dies vor dem Hintergrund, dass die Adhärenz bei Kindern per se eine große Herausforderung darstellt.

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

Obwohl heute eine Reihe von hochwirksamen und sehr gut verträglichen antiretroviralen Optionen für die Initialtherapie zur Verfügung stehen, besteht ein großer therapeutischer Bedarf für weitere Verbesserungen, denn Umstellungen sind nach wie vor häufig notwendig – dies zeigt auch eine Analyse der deutschen PROPHET-Studie. Bereits im ersten Jahr erfolgte bei ca. einem Drittel der Patienten eine Modifikation der antiretroviralen Therapie und zumindest eine Komponente der Therapie wurde umgestellt, meist aus strategischen Gründen (Vereinfachung) [129, 130]. Nach zwei Jahren erfolgte eine Modifikation der antiretroviralen Therapie bei 51% der Patienten. Trotz einer hohen Rate von Late-Präsentern in dieser Kohortenstudie waren Umstellung, respektive Modifikationen aufgrund von virologischem Versagen selten (3%) [131]. In einer Analyse der German ClinSurv HIV Cohort wurde die antiretrovirale Therapie bei fast der Hälfte der Patienten (47,9%) im Median nach 63 Monaten modifiziert. Eine Umstellung erfolgte hauptsächlich aufgrund von Nebenwirkungen, aber auch zur Vereinfachung [49]. Um eine lebenslange patientenindividuelle Therapie sicherzustellen, bedarf es daher kontinuierlich weiterer Verbesserungen, insbesondere auch für die Population der Kinder im Alter von 2 bis <6 Jahren.

Dabei sind nicht nur die eingesetzten Substanzen relevant, sondern auch die Formulierung: In der klinischen Praxis hochrelevant und mit weiterhin konstant zunehmender Bedeutung sind die STR – in Deutschland bekommen mittlerweile bereits rund 75% der Patienten ein STR. Die Bedeutung eines STR bestätigen auch entsprechende Untersuchungen: In einer Untersuchung über die Verschreibungspraxis im Hinblick auf die Gabe eines STR in fünf europäischen Ländern (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und Vereinigtes Königreich) waren im ersten Quartal 2015 vor allem die Vereinfachung der Therapie (64%), aber auch Verträglichkeit (19%) und Patientenwunsch (18%) die wesentlichen Gründe für die Umstellung auf ein STR [132]. Eine retrospektive Analyse in Australien ergab, dass bei Patienten, die von ihrem ursprüngliche Regime auf ein STR gewechselt hatten, als Grund für den Wechsel ebenfalls vorrangig der Wunsch nach Vereinfachung (57%) und die Reduzierung von Nebenwirkungen oder Toxizitäten (18%) vorlag. Dies spiegelt den nach wie vor hohen Bedarf an sowohl einfachen als auch verträglichen Regimen, bevorzugt in Form eines STR, deutlich wider [133].

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

Im Folgenden wird der therapeutische Bedarf im Detail beschreiben:

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

Wie bereits beschrieben, kann nur die dauerhafte Suppression der Viruslast Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern. Resistente Virusmutanten können bei unzureichender Suppression des Virus unter antiretroviraler Therapie selektiert, und im Folgenden auch übertragen werden. Die Prävalenz von Primärresistenzen liegt derzeit in Deutschland bei rund 10%, was bedeutet, dass die therapeutischen Optionen für diese nicht-vorbehandelten HIV-Infizierten bereits vor ihrer ersten Therapie eingeschränkt sind. Bei einer Umstellung aufgrund von virologischem Versagen sollte das neue Regime Leitlinien-gemäß mindestens zwei, besser jedoch drei aktive Substanzen enthalten. Die Therapiesequenzierung vorbehandelter Patienten mit virologischem Versagen erfordert naturgemäß neue Substanzen mit distinkten Resistenzprofilen oder bei Kreuzresistenzen innerhalb einer Klasse sogar neue Substanzklassen zur Sicherstellung einer lebenslang virologisch wirksamen Therapie.

In der SWISS HIV Cohort Study [134] zeigte sich, dass der Anteil der Patienten mit Primärresistenzen durch übertragene resistente Viren im Untersuchungszeitraum von 1998 bis 2012 bei insgesamt ca. 10% lag, wobei aber Übertragungsrate und Prävalenz der übertragenen Resistenzmutationen erheblich schwankte. Allgemein zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Übertragungsrate, der zwar jeweils nach Einführung einer neuen Substanzklasse für einen limitierten Zeitraum signifikant abnahm, dann jedoch wieder anstieg. Des Weiteren wird die Transmission resistenter Viren sowohl von Patienten mit virologischem Versagen als auch von nicht-vorbehandelten Patienten beeinflusst. Die Autoren schlussfolgerten, dass neben einer frühen Diagnose und Behandlung der HIV-Infektion die konstante Entwicklung neuer Substanzen wichtig ist. Veröffentlichte Daten aus der deutschen ClinSurv-Kohorte (Klinische Surveillance der HIV-Krankheit) gehen ebenfalls von einer Rate von etwa 10% übertragener Resistenzen aus; diese Zahl ist im Untersuchungszeitraum (2001-2011) weitgehend stabil geblieben, während die Rate der erworbenen Resistenzen im gleichen Zeitraum signifikant zurückgegangen ist. Letzteres führen die Autoren auf den breiteren Einsatz von Resistenztestungen und die Verfügbarkeit neuer therapeutischer Optionen zurück [55]. Die für die Initialtherapie verfügbaren antiretroviralen Therapien erweisen sich als sehr effektiv und führen bei 93% der Patienten zu einer Suppression. Eine Analyse der deutschen HIV-1 Serokonverter-Kohorte zeigte von 1996 bis 2017 eine signifikante Abnahme übertragener Resistenzen, gesamt sowie für NRTI-Resistenzen. Die Prävalenz übertragener NNRTI- und PI-Resistenzen hingegen blieb stabil. Bei einer Eingrenzung der Analyse auf den Zeitraum von 2008 bis 2017 zeigte sich keine Abnahme im Hinblick auf die Gesamtheit der übertragenden Resistenzen oder der NRTI-Resistenzen [53]. Primärresistenzen gegen die Klasse der INI sind bisher sehr selten und nicht quantitativ beschrieben. Da die Übertragung von INI-Resistenzen in Deutschland jedoch mit Verzögerung erfolgen könnte, ist eine Nachbeobachtung in Zukunft weiterhin erforderlich [54]. Die INI der zweiten Generation weisen eine höhere Resistenzbarriere auf und führen selbst nur schwer zu Resistenzmutationen. Sie können auch bei Patienten mit Versagen auf einen INI der ersten Generation eingesetzt werden, allerdings wurden in einigen Fällen zusätzliche Resistenzmutationen festgestellt. Daher besteht ein Bedarf an neuen INI, die neu auftretende INI-resistente Mutanten überwinden können [135].

Während die Prävalenz erworbener Resistenzen seit einigen Jahren in den Industrieländern abnimmt, bleiben die Raten der übertragenen Resistenzen nach einem abnehmenden Trend in den letzten Jahren stabil. Als Hauptübertragungsquelle wird von frisch infizierten Personen ausgegangen, die noch nichts von ihrer Infektion wissen und entsprechend nicht behandelt werden, aber große Virusmengen aufweisen [53]. Dies zeigt die Wichtigkeit einer frühen Diagnose und Behandlung – in Deutschland liegt der Anteil der Menschen mit diagnostizierter HIV-Infektion, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, im Jahr 2020 bei etwa 97% [18].

### ***Verträglichkeit & Komorbiditäten***

Aufgrund der hohen Relevanz der Verträglichkeit – Nebenwirkungen stellen den Hauptgrund für einen Therapiewechsel dar – für die Lebensqualität und vor allem auch die Adhärenz ist ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil unabdingbar und es gilt, Nebenwirkungen unter der antiretroviralen Therapie zu vermeiden – dies insbesondere vor dem Hintergrund der lebenslangen Therapie. Durch die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie im Jahr 1996 haben sich Mortalität und HIV-assoziierte Morbidität deutlich reduziert; die Lebenserwartung bei HIV-positiven Patienten ist mittlerweile fast mit der Lebenserwartung nicht-HIV-Infizierter vergleichbar [39, 50, 136-138].

Auch wenn neue Behandlungsregime bereits eine sehr gute Wirksamkeit zeigen, besteht nach wie vor ein therapeutischer Bedarf hinsichtlich der Optimierung der Verträglichkeit, und zwar auch in der primär eingesetzten Klasse der INI: So wurden in klinischen Studien zu DTG vermehrt Nebenwirkungen beobachtet, die letztendlich teils zum Abbruch der Therapie führten. Dies waren primär zentralnervöse Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, niedergeschlagener Gemütszustand, Angstzustände oder Suizid [139-144]. Auch Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag berichten bei Patienten unter DTG von zentralnervösen Nebenwirkungen und höheren Abbruchraten im Vergleich zu klinischen Studien [141, 145, 146].

Dessen ungeachtet weisen HIV-Infizierte im Vergleich zur nicht-HIV-infizierten Gesamtpopulation ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf: Einen wesentlichen Einfluss hat dabei die durch HIV verursachte chronische Inflammation, die eine bedeutende Rolle in der Entstehung und Progression nicht-AIDS-assoziiierter Erkrankungen spielt; hinzu kommen neben anderen (kumulative) Effekte aus Alter und jahrelanger antiretroviraler Substanzexposition. Aktuell stellen daher nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten, darunter kardiovaskuläre und Nierenerkrankungen, die Hauptursachen für Mortalität und Morbidität unter HIV-positiven Patienten dar. Diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zur Nicht-Infizierten häufiger und treten tendenziell früher auf [147-151].

Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die Nierenerkrankungen: HIV-assoziierte Nephrotoxizität wird auf die Virusreplikation in renalen Epithelzellen zurückgeführt, die zu Nierenschäden und entsprechend zur Beeinträchtigung der Nierenfunktion führt. Nierenfunktionsstörungen treten bei bis zu 30% der HIV-Infizierten auf [147]. Nierenerkrankungen wie die chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease,

CKD<sup>6</sup>) sind die häufigsten Komplikationen der HIV-Infektion. Insbesondere die CKD ist eine der häufigsten nicht-infektiösen Erkrankungen bei HIV-Infizierten; CKD ist assoziiert mit erhöhter Mortalität, kardiovaskulären Erkrankungen und auch dialysepflichtiger Nierenerkrankung im Endstadium (End-Stage Renal Disease, ESRD) [147]. Das Risiko für eine ESRD ist bei HIV-Infizierten mit CKD 2 bis 20-fach größer als in der Normalbevölkerung [151]. Allgemeine Risikofaktoren für die Entwicklung einer CKD wie Bluthochdruck und Diabetes sind bei HIV-positiven Patienten ebenfalls häufiger [147]. Hinzu kommt, dass die HIV-infizierte Population immer älter wird [153] und es bei HIV-Infizierten darüber hinaus zunehmend Hinweise auf einen beschleunigten Alterungsprozess mit früher Immunoseneszenz, begleitet von chronischer Inflammation, gibt, die mit der Pathogenese verschiedener Erkrankungen assoziiert ist [150, 154]. Auch bei HIV-infizierten Kindern konnte eine frühe Immunoseneszenz nachgewiesen werden [155]. Grundsätzlich hat eine antiretrovirale Therapie durch die Suppression des Virus als schädigendem Agens einen positiven Effekt. Der schädigende Einfluss der HIV-Infektion auf die Nieren der Betroffenen zeigt sich ebenso wie der grundsätzlich nephroprotektive Effekt der antiretroviralen Therapie in einer Meta-Analyse von Islam et al.: HIV-Infizierte haben im Vergleich zu nicht HIV-infizierten Personen ein um den Faktor 3,87 erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung einer Nierenerkrankung. Demgegenüber ist das relative Risiko für die Entstehung einer Nierenerkrankung bei HIV-Infizierten unter antiretroviraler Therapie gegenüber nicht behandelten HIV-Infizierten um 46% reduziert, was auf einen protektiven Effekt der antiretroviralen Therapie hinweist [136]. Da Nierenerkrankungen mit einer schnelleren Progression zu AIDS und Tod assoziiert sind, ist der nephroprotektive Effekt einer antiretroviralen Therapie von großer Bedeutung für HIV-Patienten [147, 156] – dies insbesondere auch vor dem Hintergrund, dass einerseits die Nierenfunktion mit dem Alter abnimmt und andererseits die HIV-infizierten Patienten immer älter werden. Allerdings bleibt das Risiko auch für antiretroviral therapierte HIV-Infizierte im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Trotz des grundsätzlich nephroprotektiven Effekts einer antiretroviralen Therapie sind einige Substanzen, darunter ATV/r, LPV/r und TDF, mit renalen Nebenwirkungen assoziiert: Die Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D)-Kohorte ist eine prospektive Kohorten-Kollaboration mit >49.000 Patienten aus elf Kohorten in Europa, Australien und den Vereinigten Staaten, die sich auf die Detektion von durch die antiretrovirale Therapie bedingten Nebenwirkungen fokussiert. In der D:A:D zeigte sich, dass neben ATV/r und LPV/r auch TDF einen unabhängigen Prädiktor für die Verschlechterung der Nierenfunktion, ausgedrückt als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), bei Patienten mit normaler Nierenfunktion zu Baseline darstellt [157]. Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz konnte nach Absetzen von TDF oder ATV/r im Hinblick auf die langfristige Entwicklung der eGFR gezeigt werden, dass sie zu Patienten ohne TDF oder ATV/r-Exposition vergleichbar ist. Dies spricht dafür, dass der arzneimittelbedingte eGFR-Rückgang aufgehoben oder umgekehrt werden kann [158]. HIV-Infizierte, die mit einer

---

<sup>6</sup> CKD: Genereller Begriff für verschiedene Nierenerkrankungen mit abnormaler Nierenstruktur (Nierenschaden) und –funktion sowie unterschiedlicher klinischer Präsentation und Progression, die für >3 Monate vorliegen. Per definitionem muss die Nierenerkrankung Auswirkungen auf die Gesundheit und in den allermeisten Fällen auf die Nierenfunktion haben [152]. Die Nierenfunktion wird erfasst mittels der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR), der klinische Marker für eine strukturelle Nierenschädigung ist die Proteinurie.

CKD leben, haben eine hohe Morbiditäts- und Mortalitätsbelastung, wobei fast jeder Dritte innerhalb von nur fünf Jahren ein schwerwiegendes klinisches Ereignis entwickelt. Dazu gehörten unter anderem Tod, kardiovaskuläre Erkrankungen oder ESRD; dies auch dann, wenn es sich nur um eine moderate CKD handelt [159]. Vor diesem Hintergrund ist die Vermeidung renaler Nebenwirkungen von essentieller Bedeutung, entsprechend besteht insbesondere in der Substanzklasse der NRTI ein hoher Bedarf an antiretroviral wirksamen und dabei nicht nephrotoxischen Substanzen.

Ebenfalls eine große Bedeutung für HIV-Infizierte haben kardiovaskuläre Erkrankungen, die ebenso wie Myokardinfarkte in dieser Population häufig auftreten. Die Ätiologie ist multifaktoriell und wird sowohl durch das Virus als auch die antiretrovirale Behandlung verursacht [160]. So wird vermutet, dass HIV über die Aktivität proinflammatorischer T-Zellen oder struktureller, mit arterieller Steifheit assoziierter Gefäßveränderungen zu einer Beschleunigung der Atherosklerose und einer Reduktion der HDL (High-Density Lipoprotein)-Spiegel führt [154]. Es wird auch eine direkte Schädigung von Endothelien und Kardiomyozyten durch beispielsweise das virale Protein gp120 von HIV vermutet [160]. Auch bei Jugendlichen konnte ein Zusammenhang zwischen der Viruslast und dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen gezeigt werden [161]. Entsprechend zeigen Daten zum Risiko für koronare Herzerkrankungen aus Europa und den USA, dass HIV-Infizierte im Vergleich zu nicht-HIV-Infizierten ein nahezu 1,5-fach erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt haben [162]. Ein systematischer Review zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei HIV-Infizierten zeigte, dass das relative Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung bei nicht-behandelten HIV-infizierten Patienten um den Faktor 1,61 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 1.43; 1.81) höher war als bei nicht-HIV-Infizierten. Eine Querschnitts-Analyse der AGE<sub>h</sub>IV (Comorbidity and Aging with HIV) Kohorten-Studie zeigte eine signifikant erhöhte Prävalenz von Bluthochdruck (45,4% vs. 30,5%;  $p < 0,001$ ), Myokardinfarkten (3,9% vs. 1,5%;  $p = 0,018$ ) und peripherer arterieller Erkrankung (2,6% vs. 0,6%;  $p = 0,008$ ) bei HIV-Infizierten im Verhältnis zu nach Alter gematchten nicht-HIV-Infizierten [163] – eine HIV-Infektion stellt einen unabhängigen Risikofaktor für altersassoziierte Komorbiditäten dar. Ähnliche Daten gibt es aus weiteren Beobachtungskohorten in Frankreich [164] und Deutschland [165]. Auch einige antiretrovirale Substanzen sind mit kardiovaskulären Nebenwirkungen assoziiert: So zeigten einige Beobachtungsstudien mit hauptsächlich vorbehandelten Patienten einen Zusammenhang zwischen Myokardinfarkten und der Einnahme von ABC. In der bereits beschriebenen D:A:D-Kohorte zeigte sich in einer weiteren Auswertung eine um 98% erhöhte Myokardinfarkt-Rate unter aktueller Einnahme von ABC: Diese lag bei Patienten unter ABC bei 0,47 (95%-KI: 0,42; 0,52) und bei Patienten, die kein ABC einnahmen, bei 0,21 (95%-KI: 0,19; 0,22) [166]. Ähnliche Ergebnisse zum kardiovaskulären Risiko von ABC zeigten sich in einer vorgestellten Analyse der NA-ACCORD (North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design)-Kohorten-Studie [167]. Des Weiteren zeigte sich in der D:A:D-Kohorte ein erhöhtes Myokardinfarkt-Risiko für die PI DRV/r und LPV/r, sowie die (heute obsoleten) antiretroviralen Substanzen Didanosin und Indinavir [166, 168] – aber nicht für TFV [169]. Vor diesem Hintergrund sind kardioneutrale Substanzen, insbesondere auch in der Substanzklasse der NRTI, in der antiretroviralen Therapie essentiell.

Auch der Knochenstoffwechsel wird sowohl von HIV als auch durch die antiretrovirale Therapie beeinflusst. Bei Patienten mit hoher Viruslast findet sich ein beschleunigter Knochenabbau, was auf eine direkte Auswirkung der Virusaktivität und der systemischen Entzündung auf den Knochenstoffwechsel schließen lässt. Neuere Daten zeigen, dass HIV verschiedene direkte Auswirkungen auf Knochenzellen hat und nicht nur Lymphozyten, sondern auch Makrophagen und Osteoklasten beeinflusst. HIV-infizierte Lymphozyten sezernieren Faktoren, die die Rekrutierung von Osteoklasten fördern. Darüber hinaus kommt es in HIV-infizierten Osteoklasten zu Veränderungen, die in der Folge zu zahlreicheren und osteolytischen Osteoklasten führen. Des Weiteren wird auch die Apoptose der Osteoblasten stimuliert und die Expression Osteoblasten-fördernder Faktoren verringert [138]. Mehrere Kohortenstudien fanden bei HIV-infizierten Männern und Frauen eine pathologisch verminderte Knochendichte. Es gab dabei nicht nur Hinweise für eine erhöhte Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie, sondern auch für einen gesteigerten Knochenmetabolismus [137, 170]. Mehrere Studien zeigen, dass das Frakturrisiko bei HIV-Infizierten erhöht zu sein scheint [170, 171]. Dieses im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhte Risiko liegt zwischen 35% bis 68%. Es tritt mit dem Älterwerden der Betroffenen und im Schnitt zehn Jahre früher auf, hauptsächlich bei 40- bis 59-Jährigen [138]. Zum anderen hat auch die antiretrovirale Therapie einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel: So kommt es zu Beginn einer antiretroviralen Therapie zu einem substanzunabhängigen initialen Abfall der Knochendichte. Diese vorübergehende Beschleunigung des Knochenverlustes wird auf die Immunrestitution zurückgeführt und steht in Verbindung mit einer verstärkten Knochenresorption, zusätzlich zu den spezifischen Auswirkungen einiger Medikamente auf den Knochenstoffwechsel [138]. Während jede antiretrovirale Initialtherapie zu einem Abfall der Knochendichte führt, scheint dieser unter TDF ausgeprägter zu sein als unter anderen NRTI [138, 171]. Eine Analyse aus der großen EuroSIDA-Kohorte (prospektive Beobachtungskohorte in 39 europäischen Ländern sowie Israel und Argentinien; n>23.000 in 118 Zentren, <https://www.EuroSIDA>) zur Erfassung der Langzeitprognose HIV-Infizierter zeigt eine Assoziation der aktuellen oder vergangenen Einnahme von TDF mit einer erhöhten Rate allgemeiner Frakturen und mit einer erhöhten Rate osteoporotischer Frakturen [172]. Im Hinblick auf die lebenslange antiretrovirale Therapie besteht auch hier ein Bedarf an Substanzen, die den Knochenstoffwechsel nicht negativ beeinflussen und somit keine langfristigen Komplikationen zur Folge haben. Dieser Bedarf ist entsprechend umso größer, je jünger ein Patient zu Beginn der antiretroviralen Therapie ist, denn Kinder befinden sich noch im Stadium des Knochenaufbaus. Wird durch die HIV-Infektion und gegebenenfalls weiter verstärkt durch die antiretrovirale Therapie (konkret TDF) im ersten Lebensabschnitt keine so hohe Knochendichte erreicht, hat dies negative Auswirkungen auf die lebenslange Perspektive.

### **Adhärenz**

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

Die Vorteile einer einmal am Tag (QD)- im Vergleich zu einer zweimal am Tag (BID)-Gabe wurden vielfach untersucht [119, 173, 174]; mittlerweile ist die Gabe einer einmal täglichen Therapie im Grunde Standard in der Behandlung der HIV-Infektion, was sich auch in den empfohlenen Regimen zur antiretroviralen Therapie widerspiegelt [4, 38, 39, 41, 45, 175]. Vorteile einer einmal täglichen Gabe in Bezug auf die Adhärenz zeigen sich bereits im Kindesalter bei den sie betreuenden Personen [176]. Der Wunsch nach einer Therapievereinfachung zählt auch nach wie vor zu den Hauptgründen für einen Therapiewechsel [49].

In einer retrospektiven Analyse bei Veteranen in Amerika von 2006-2012 wurde bei 15.602 Patienten gezeigt, dass Patienten mit einem STR im Vergleich zu einem Mehrtablettenregime ( $\geq 2$  Tabletten/Tag) nicht nur eine höhere Adhärenz aufwiesen, sondern auch eine geringere Anzahl an Hospitalisierungen und häufiger eine Viruslast unter der Nachweisgrenze [177]. Eine Analyse auf Basis der US-amerikanischen Medicaid Claims Datenbank von 2015-2016 konnte bei 1.744 Patienten ebenfalls eine höhere Adhärenz unter einem STR nachweisen [178].

Neben der per se geringeren Adhärenz birgt die BID-Gabe ebenso wie die Gabe von Mehrtabletten-Regimen das Risiko der selektiven Nicht-Adhärenz, das heißt der selektiven Einnahme, respektive Nicht-Einnahme bestimmter Substanzen des antiretroviralen Regimes – sei es unbeabsichtigt durch Vergessen oder beabsichtigt zur Vermeidung von Nebenwirkungen. Der Einsatz eines STR hat zur Folge, dass durch die Formulierung automatisch tatsächlich alle (oder keine der) notwendigen Komponenten des Regimes eingenommen werden – die selektive Einnahme wird wirksam verhindert. Dies führt zu einem verbesserten klinischen Outcome hinsichtlich der virologischen Suppression und reduzierten Hospitalisierungsraten und ist damit hochrelevant für den Patienten. Der Einfluss der selektiven Nicht-Adhärenz wurde ebenfalls vielfach untersucht: Eine Analyse klinischer Daten von 1.604 Patienten in der italienischen COMPACT-Studie zeigte aufgrund der beobachteten selektiven Nicht-Adhärenz eine teils deutlich niedrigere Adhärenz unter Mehrtablettenregimen, die mit dem virologischen Outcome korrelierte. So lag der Anteil der Patienten mit Viruslast  $< 50$  Kopien/mL bei Patienten mit STR bei 96% – im Vergleich dazu bei 78% unter PI/r-, 88% unter NNRTI- und 87% unter INI (RAL)-basierten Regimen; immunologische Ansprechraten korrelierten analog [179]. Eine weitere Analyse zur selektiven Nicht-Adhärenz wurde auf Basis der Daten von 6.938 Patienten aus der US-amerikanischen Medicaid Claims Datenbank in den Jahren 2009-2011 durchgeführt: Hier zeigte sich eine höhere Gesamtadhärenz für Patienten unter STR (85,7%) im Vergleich zu Patienten unter RAL- (73,9%), PI/r- (77,9%) oder NNRTI-basierten (79,6%) Mehrtablettenregimen ( $> 2$  Tabletten/Tag). Während die komplette Nicht-Adhärenz in allen vier Gruppen ähnlich war, gab es erhebliche Unterschiede in der selektiven Nicht-Adhärenz: Zusammengefasst zeigten sich Adhärenz-Probleme bei 26% (RAL), 23% (PI/r) und 21% (NNRTI) unter antiretroviralen Mehrtablettenregimen, unter STR hingegen bei lediglich 14% der Patienten (jeweils  $p < 0,0001$  vs. andere Regime) [180].

Auch die Zufriedenheit der Patienten ist bei einem STR am höchsten. In einer Untersuchung von Maggiolo et al. zeigte sich, dass die Einfachheit eines Regimes (Dosisfrequenz und

Tablettenzahl) die Patientenakzeptanz des Regimes – eine Grundvoraussetzung für Adhärenz – deutlich erhöht [124]. Skwara et al. befragten Patienten, die entweder ein STR oder ein Mehrtablettenregime erhielten (QD und BID). Hierbei zeigte sich, dass die Einfachheit eines STR von den Patienten sehr geschätzt wird und sich positiv auf Adhärenz und Lebensqualität auswirkt [181]. Auch die Dauerhaftigkeit eines STR war in der Initialtherapie im Vergleich zu einem Mehrtablettenregime höher (Median 51 versus 93 Monate) [49].

Insgesamt zeigen sich klare Vorteile von QD-Regimen und vor allem von STR im Vergleich zu QD- oder BID- Mehrtablettenregime hinsichtlich des Therapieerfolgs und möglicher klinischer Folgen. STR führen nicht nur zu einer Verbesserung der Adhärenz und Steigerung der Lebensqualität, sondern eliminieren auch das Risiko für selektive Nicht-Adhärenz und Verordnungsfehler. Des Weiteren ist auch die Patientenakzeptanz für ein STR höher – in Umfragen gaben Patienten an, dass sie sich kombinierte, leicht einzunehmende Regime wünschen – was die Wahrscheinlichkeit eines virologischen Versagens und einer folgenden Resistenzentwicklung weiter reduzieren kann. Eine verbesserte Adhärenz, höhere Lebensqualität und Patientenpräferenz sind Schlüsselfaktoren, die zu einer langdauernden Wirksamkeit und Dauerhaftigkeit der antiretroviralen Therapie beitragen können [182].

### **Zusammenfassung**

Die antiretrovirale Therapie ist eine lebenslange Therapie, bei der die virologische Suppression kontinuierlich gewährleistet sein muss, um virologisches Versagen mit Resistenzentwicklung, nachfolgendem immunologischen Versagen [103-106] und schließlich klinischer Progression zu AIDS oder Tod [110] zu vermeiden. Der medizinische Bedarf ist trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen nach wie vor erheblich: Um eine individuell optimale Therapie für Patienten lebenslang sicherzustellen, ist eine hohe Bandbreite verschiedener Therapiealternativen zwingend notwendig. Vor diesem Hintergrund bleibt die antiretrovirale Therapie eine Herausforderung – dies nicht nur im Hinblick auf die virologische und immunologische Wirksamkeit, sondern vor allem auch auf die Verträglichkeits- und Sicherheitsprofile der eingesetzten Substanzen und die notwendige dauerhaft hohe Adhärenz. Letztere stellt insbesondere bei Kindern und Jugendlichen eine besondere Herausforderung dar. Von besonderer Bedeutung ist hier vor allem auch die Lebensqualität des Patienten.

Bereits bei der Neueinstellung sollte eine patientenindividuell optimale Therapie zusammengestellt werden; im weiteren Verlauf der Therapie sind Umstellungen häufig notwendig, und auch dafür werden weiterhin immer wieder dringend neue antiretrovirale Medikamente benötigt: Erforderlich sind entsprechend nicht nur wirksame Optionen für die Therapie von resistenten HI-Viren, sondern auch eine große Auswahl gut verträglicher antiretroviraler Substanzen mit unterschiedlichen pharmakologischen und metabolischen Eigenschaften. Von elementarer Bedeutung nicht nur im Hinblick auf den frühen Therapiebeginn ist ein günstiges Verträglichkeits- und Langzeit-Sicherheitsprofil der antiretroviralen Substanzen: Obwohl die HIV-Infektion primär aufgrund der chronischen Inflammation einen nachhaltig pathogenen Einfluss auf den Organismus hat, werden Morbidität und Mortalität bei HIV-infizierten Patienten heute weniger durch die HIV-Infektion als durch nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten wie Nierenerkrankungen beeinflusst. HIV-Infizierte

weisen im Vergleich zu nicht-HIV-Infizierten ein multifaktoriell bedingt erhöhtes Risiko für nicht-AIDS-assoziierte Komorbiditäten auf; diese sind bei HIV-Infizierten im Vergleich zu Nicht-Infizierten häufiger und stellen aktuell die Hauptursachen für Mortalität und Morbidität unter HIV-positiven Patienten dar. Damit besteht sowohl im Hinblick auf die präemptive Vermeidung von Nebenwirkungen und Toxizitäten bei jungen Patienten als auch im Hinblick auf Funktionsbeeinträchtigungen und Komorbiditäten bei älter werdenden Patienten ein großer Bedarf an neuen Substanzen mit guter Wirksamkeit bei gleichzeitig günstigen Sicherheits- und Verträglichkeitsprofilen. Neben den substanzspezifischen Eigenschaften spielt auch die Formulierung eine elementare Rolle: Hier sind einmal täglich einzunehmende Eintablettenregime mittlerweile fast obligatorisch.

Zusammenfassend ist der medizinische Bedarf trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen somit nach wie vor erheblich: Um eine individuell optimale Therapie für Patienten lebenslang sicherzustellen, ist eine hohe Bandbreite verschiedener Therapiealternativen zwingend notwendig.

Ein besonderer Fokus im Hinblick auf den therapeutischen Bedarf liegt aufgrund des breiten klinischen Einsatzes dabei zum einen auf dem NRTI-Backbone sowie dem zu kombinierenden dritten Partner, entweder aus der Substanzklasse der INI, PI oder der NNRTI. Die Auswahl der initialen Medikationskombination sollte in Abhängigkeit des Lebensalters, des HIV-Resistenzbefundes sowie der individuellen Situation erfolgen. Aufgrund der hohen antiviralen Wirksamkeit, dem geringen Risiko von Medikamenteninteraktionen sowie der guten Verträglichkeit stellen INI bei erwachsenen Patienten den bevorzugten dritten Partner des initialen Therapieregimes dar. Bei Kindern im hier relevanten Anwendungsgebiet im Alter von 2 bis <6 Jahren fehlt hierfür vergleichende Evidenz, dennoch stellen ungeachtet dessen auch hier INI die (teils alleinigen) bevorzugten Kombinationspartner dar [38, 41, 45]:

- Entsprechend der Leitlinien-Empfehlungen stellt die klassische Triple-Therapie aus NRTI-Backbone und drittem Partner, wenn medizinisch möglich, die Therapie der Wahl dar – etwa 80% der in Deutschland verordneten Therapien sind Backbone-basiert. Für Kinder <6 Jahren bevorzugt empfohlen werden die NRTI-Backbones ABC/3TC und ABC+FTC. ABC/3TC ist ausschließlich für HLA-B\*5701-negative Patienten empfohlen, ohne primäre Resistenzen und ist außerdem mit Vorsicht bei Plasmavirämie >100.000 Kopien/mL oder hohem kardiovaskulärem Risiko einzusetzen; klinisch problematisch ist zudem die gastrointestinale Verträglichkeit von ABC.

- Die in allen Leitlinien ausnahmslos und breit empfohlenen INI sind die bei den dritten Partnern mittlerweile mit Abstand am häufigsten eingesetzte Substanzklasse [4, 38, 39, 41, 45]. Der im Vergleich zu den ebenfalls teilweise noch initial bevorzugt empfohlenen Substanzklassen NNRTI oder PI deutlich bevorzugte Einsatz der INI ist dabei sowohl durch die nachweislich ausgezeichnete, dauerhafte Wirksamkeit und grundsätzlich sehr gute Verträglichkeit, als auch durch das günstige metabolische Profil bei gleichzeitig einfacher Einnahme begründet. Mit DTG und RAL sind derzeit bereits zwei sehr gut wirksame und verträgliche INI für Kinder zugelassen und verfügbar<sup>3</sup>, die unterschiedliche substanzspezifischer Eigenschaften aufweisen und entsprechend in unterschiedlichen Formulierungen zur Verfügung stehen.
  - Resistenz: Die Resistenzbarriere von RAL ist relativ niedrig, respektive sollte nach Auftreten einer ersten Schlüsselmutation (N155H, Q148K/R/H und seltener Y143R/C) RAL abgesetzt werden [40, 183]. DTG weist zwar ein zu RAL unterschiedliches Resistenzprofil mit höherer Resistenzbarriere auf [184-186], allerdings muss bei Vorliegen (dokumentiert oder klinisch vermutet) einer INI-Resistenz die Dosierung von DTG über eine BID-Einnahme verdoppelt werden.
  - Nebenwirkungsprofil: Unter DTG werden häufig zentralnervöse Nebenwirkungen beobachtet – berichtet wurden Schlafstörungen, ein niedergeschlagener Gemütszustand, Angstzustände oder Suizid [139-144], entsprechend zeigen Daten aus dem klinischen Versorgungsalltag höhere Abbruchraten unter DTG im Vergleich zu anderen INI [145, 146], was in der klinischen Praxis vor allem in Kombination mit ABC gehäuft aufzutreten scheint. Des Weiteren sind in Studien mit DTG Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen aufgetreten [73, 77].
  - Formulierung: RAL steht auch in Form einer einmal täglich einzunehmenden Formulierung zur Verfügung, dies jedoch nur in deutlich höherer Dosierung (1.200 mg bei QD-Gabe vs. 800 mg bei BID-Gabe) sowie nur als Einzelsubstanz und nicht in Form eines STR. Bei DTG ist eine Verdopplung der Dosis bei Kombination mit Cytochrom P450 (CYP)3A und/oder Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1-Induktoren notwendig.

### Deckung des therapeutischen Bedarfs

Die Kombination EVG/COBI/FTC/TAF ist bereits für HIV-infizierte Erwachsene, Jugendliche und Kinder  $\geq 6$  Jahren und mit einem Körpergewicht von  $\geq 25$  kg zugelassen und besteht aus den Substanzen EVG, COBI und FTC sowie dem NRTI TAF – eine wichtige Neuentwicklung auf Basis von TDF mit verbessertem Sicherheitsprofil. Mit EVG/COBI/FTC/TAF wurde das erste STR, das einen neuen, verbesserten Backbone in Kombination mit einem INI – der in der klinischen Praxis wichtigsten Substanzklasse – enthält, für die Population der Erwachsenen, Jugendlichen und Kinder  $\geq 6$  Jahre zugelassen und wird nun im Rahmen einer Zulassungserweiterung auch für Kinder  $\geq 2$  Jahre verfügbar. EVG/COBI/FTC/TAF stellt somit nicht nur eine relevante neue Therapieoption dar, sondern für diese Population auch das erste zugelassene STR.

TAF ist eine klinisch hochrelevante und wichtige Neuentwicklung auf Basis des früheren NRTI-Standards TDF mit einem speziell im Hinblick auf Niere und Knochen deutlich verbesserten Sicherheitsprofil. Sowohl TAF als auch TDF sind Prodrugs der intrazellulär wirksamen Substanz TFV – allerdings weisen die beiden Wirkstoffe deutliche Unterschiede sowohl im Hinblick auf ihre chemische Struktur als auch bezüglich ihres Metabolismus, des pharmakologischen und pharmakokinetischen Profils sowie konsekutiv ihrer klinischen Eigenschaften auf. Vor Einführung von TAF wurde TDF in allen relevanten Leitlinien für die Initialtherapie bevorzugt empfohlen und insgesamt bei rund 70% aller antiretroviral behandelten Patienten eingesetzt (dies jeweils in Kombination mit dem Cytidin-Analogon FTC als NRTI-Backbone). Der im Grunde einzige wirklich klinisch relevante, weil therapielimitierende Nachteil der Kombination liegt im renalen und ossären Sicherheitsprofil von TDF: Nach Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt wird TDF in die CD4-Zielzellen aufgenommen und dann intrazellulär in die aktive Form (TFV-Diphosphat) umgewandelt, die als falscher Baustein in die virale DNA eingebaut wird und zu einem Kettenabbruch führt. Der deutlich größere Teil des im Plasma befindlichen TDF wird jedoch rasch zu freiem TFV hydrolysiert und aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert; die resultierende Akkumulation von TFV in den Tubuluszellen ist vermutlich der primäre ätiologische Faktor für einen tubulären Schaden und konsekutiv die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung. Im Gegensatz zu TDF hat TAF eine hohe Stabilität im Plasma und wird erst nach der Aufnahme in die CD4-Zellen in TFV umgewandelt [187]; aufgrund dessen sind die systemischen Plasma-Spiegel von freiem TFV unter TAF um nahezu 90% geringer als unter TDF [188], während die intrazellulären Spiegel von TFV-Diphosphat deutlich höher sind. Anders als das freie TFV wird TAF aus dem Plasma nicht aktiv in die renalen Tubuluszellen transportiert, eine Akkumulation in den Tubuluszellen erscheint daher – auch aufgrund der deutlich niedrigeren Dosierung und der damit erheblich geringeren Substanzexposition für den Patienten – unwahrscheinlich. Renale Nebenwirkungen wie unter TDF sind unter TAF insofern kaum zu erwarten; desgleichen andere systemische Nebenwirkungen. Entsprechend erlaubt die zielgerichtete Formulierung von TAF eine deutlich geringere Dosierung und führt damit zu einer erheblich geringeren Substanzexposition und potenziell weniger Nebenwirkungen für den Patienten. Die speziell entwickelte Pharmakokinetik von TAF führt zu einer sehr guten Wirksamkeit und zu einem, insbesondere im Hinblick auf Niere und Knochen günstigen (Langzeit-)Nebenwirkungsprofil. TAF kann daher nicht nur zur Leitlinien-empfohlenen Prävention von renalen und ossären Langzeittoxizitäten bei allen Patienten eingesetzt werden, die TDF bekommen, sondern darüber hinaus auch bei den Patienten, die aufgrund von Nierenschäden oder -funktionsstörungen kein TDF erhalten dürfen.

Zusammenfassend weist TAF im Vergleich zu TDF ein insbesondere im Hinblick auf die Niere, aber auch auf die Knochen, deutlich günstigeres systemisches Nebenwirkungsprofil bei mindestens gleicher Wirksamkeit auf [189-191]. Dies ist sowohl im Hinblick auf die präemptive Vermeidung von Toxizitäten als auch hinsichtlich HIV- und/oder altersassoziierten Komorbiditäten wie Nierenfunktionsstörungen oder Abnahme der Knochendichte von elementarer Bedeutung. Aufgrund des günstigen renalen Sicherheitsprofils wurde EVG/COBI/FTC/TAF ohne Nierenfunktions-adaptierte Dosis- oder Frequenzanpassung ab einer eGFR nach Cockcroft-Gault (Kreatinin-Clearance) ( $eGFR_{CG}$ ) >30 mL/min zugelassen.

Die im Vergleich zu TDF über 90% geringere Substanzbelastung unter TAF mit potenziell geringeren Nebenwirkungen ist insbesondere bei einer lebenslangen Therapie ein weiterer erheblicher patientenrelevanter Vorteil.

Das neue STR EVG/COBI/FTC/TAF stellt damit eine hochwirksame, gut verträgliche und relevante neue Therapieoption für HIV-infizierte Kinder ( $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahre und mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg) dar, die sich insbesondere durch ein sehr gutes Sicherheitsprofil auszeichnet. Der Fokus liegt dabei auf dem neuen NRTI TAF und dem ersten verfügbaren STR für diese spezielle Population. EVG/COBI/FTC/TAF erfüllt im Hinblick auf Wirksamkeit, Verträglichkeit und nicht zuletzt auch Convenience alle wesentlichen Anforderungen an eine antiretrovirale Langzeittherapie vollumfänglich. Durch die Formulierung als STR – das erste STR, das für die Population der Kinder  $\geq 2$  bis  $< 6$  Jahre zur Verfügung steht<sup>3</sup> – reduziert EVG/COBI/FTC/TAF zudem das Risiko für selektive Nicht-Adhärenz und unterstützt die notwendige hohe Therapietreue.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

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

### Präexpositionsprophylaxe (PrEP)

Seit dem 1. September 2019 ist die HIV-PrEP zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erstattungsfähig. Welche Rolle die zunehmende Verwendung der PrEP (vor allem von Männern, die Sex mit Männern haben) für die Entwicklung der HIV-Neuinfektionen bis Ende 2020 spielte, kann auf der derzeitigen Datenbasis weiterhin nicht verlässlich eingeschätzt oder eindeutig beantwortet werden. Im Rahmen einer vom Gesetzgeber vorgeschriebenen

Evaluierung der Auswirkungen der PrEP auf die Krankenkassenkosten hat das RKI in den letzten Monaten durch Analyse vorhandener und Erhebung zusätzlicher Daten versucht, die Auswirkungen der gesetzlichen Regelung auf die Verwendung der PrEP und die Entwicklung von HIV-Neuinfektionen und anderen sexuell übertragbaren Infektionen zu erfassen. Diese Analyse wurde durch die Pandemie-assoziierten Änderungen des Sexual- und Testverhaltens erheblich erschwert [18].

### Geschlechts- und Altersverteilung

Unter den mehr als 91.400 HIV-infizierten Patienten im Jahr 2020 waren etwa 73.700 Männer (ca. 80%) und 17.800 Frauen [18]. Der prozentuale Anteil der Männer an den Neuinfektionen in Deutschland war dabei mit 80% (1.600 von 2.000 HIV-Neuinfektionen) vergleichbar zu den Vorjahren [34-37]. Meldungen über bestätigt positive HIV-Antikörpertests (Erstdiagnosen) erfolgten bei Männern (77,2%) häufiger als bei Frauen (22,7%; keine Angaben: 0,1%; Stand: 1. Juni 2021) [17]. HIV-Infektionen traten 2020 in Deutschland, wie in den Jahren zuvor, vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auf [16]. Ende 2013 lebten ca. 200 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren in Deutschland mit der Diagnose HIV [31] und aufgrund der geringen Anzahl der Mutter-Kind-Transmissionen ( in Deutschland seit 2014 konstant weniger als 10 Kinder pro Jahr) [18, 32-37] wird davon ausgegangen, dass der Anteil der HIV-infizierten Kinder unter 1% liegt. In den folgenden RKI-Berichten zur Epidemiologie von HIV wurden Kinder nicht mehr separat ausgewiesen.

### Prävalenz

Wenn auch auf insgesamt niedrigem Niveau, so nimmt die Zahl der Personen, die mit einer HIV-Infektion leben, seit Mitte der 90er-Jahre doch kontinuierlich zu. Durch die Verfügbarkeit der hochwirksamen antiretroviralen Therapie versterben erheblich weniger Menschen an einer HIV-Infektion/AIDS, als sich neu mit HIV infizieren – die Lebenserwartung eines HIV-Infizierten entspricht heute nahezu der eines Menschen, der nicht mit HIV infiziert ist. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Zahlen des RKI zu Neuinfektionen einerseits und Todesfällen andererseits wider [18].

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

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

	2015 [33]	2016 [34]	2017 [35]	2018 [36]	2019 [37]	2020 [18]
Personen, die mit HIV/AIDS leben	>84.700 (78.300-91.100)	>88.400 (81.500-94.700)	>86.000 (80.000-92.400)	>87.900 (81.600-93.900)	>90.700 (84.900-97.200)	>91.400 (85.600-98.000)
Männer mit HIV/AIDS	>69.500 (64.500-74.600)	>71.900 (66.400-76.700)	>69.000 (64.500-74.100)	>70.600 (65.800-75.200)	>73.100 (68.600-78.200)	>73.700 (69.200-78.800)
Frauen mit HIV/AIDS	>15.200 (13.900-16.800)	>16.600 (14.900-18.000)	>16.900 (15.600-18.400)	>17.300 (15.800-18.700)	>17.600 (16.100-19.100)	>17.800 (16.400-19.300)

	2015 [33]	2016 [34]	2017 [35]	2018 [36]	2019 [37]	2020 [18]
Personen mit nicht-diagnostizierter HIV-Erkrankung	>12.600 (11.300-14.100)	>12.700 (12.100-13.400)	>11.200 (10.700-11.800)	>10.600 (10.100-11.200)	>10.800 (10.200-11.400)	>9.500 (9.000-10.100)
Patienten, die mit AIDS leben	15.984 [192]	16.214 [193]	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet
Gesamtzahl AIDS-Fälle seit Beginn der Epidemie	30.779 [192]	31.119 [193]	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet	nicht berichtet
Todesfälle im jeweiligen Jahr	460 (440-480)	460 (430-490)	450 (420-470)	440 (420-460)	380 (370-400)	380 (370-400)
Gesamtzahl Todesfälle seit Beginn der Epidemie	28.100 (27.000-29.200)	29.800 (28.300-31.400)	28.900 (27.900-30.000)	29.200 (28.200-30.300)	29.500 (28.400-30.500)	29.900 (28.800-30.900)
AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus						

Das RKI schätzt, dass mit Stand zu Ende 2020 in Deutschland mehr als 91.400 Menschen mit einer HIV-Infektion leben. Darunter waren ca. 9.500 Menschen mit nicht diagnostizierter HIV-Infektion; dieser Anteil hat sich im Vergleich zu den Vorjahren weiter verringert [18, 34-37]. Die Zahl der Menschen, die mit AIDS leben, wurde für die Jahre 2011 bis 2013 nicht berichtet; für das Jahr 2016 ergibt sich nach den Angaben des RKI eine Zahl von 16.214 Menschen [193]. Für die weiteren Jahre liegen hierzu keine neuen Zahlen vor.

Im Jahr 2013 entsprach die Anzahl der Kinder bis 15 Jahre mit 200 Patienten einem Anteil 0,25% aller mit HIV lebenden Patienten in Deutschland [31]; die analogen Daten für die folgenden Jahre wurden vom RKI nicht separat berichtet. Da die HIV-Infektionen in Deutschland in den letzten Jahren vorwiegend bei 25- bis 39-Jährigen auftraten [16] und die Anzahl der Mutter-Kind-Transmissionen sehr gering war (in Deutschland seit 2014 konstant weniger als 10 Kinder pro Jahr) [18, 32-37], wird davon ausgegangen, dass der Anteil der HIV-infizierten Kinder im Alter von 2 bis <6 Jahren unter 1% der Zielpopulation für EVG/COBI/FTC/TAF liegt.

### Inzidenz (neu diagnostizierte Fälle)

Das RKI erstellt regelmäßig mit Hilfe von Modellrechnungen Schätzungen zum Verlauf der HIV-Epidemie, da weder die HIV-Prävalenz noch die HIV-Inzidenz direkt gemessen werden können. Als Grundlage für die Schätzung der HIV-Neuinfektionen zieht das RKI die gemeldete Zahl der HIV-Diagnosen sowie statistische Angaben heran, wie lange nach der Infektion die Diagnosen jeweils erfolgt sind. Auf dieser Grundlage werden die Zahl der neu erfolgten HIV-Infektionen und die Zahl der noch nicht diagnostizierten HIV-Infektionen geschätzt. Das RKI weist darauf hin, dass die Abschätzung des zeitlichen Verlaufs der HIV-Neuinfektionen,

der Todesfälle bei Menschen mit HIV sowie der Zahl der in Deutschland lebenden Menschen mit HIV in jedem Jahr neu auf der Grundlage aller zur Verfügung stehenden Daten und Informationen erfolgt. Somit stellen die zusammengestellten Eckdaten keine Fortschreibung früher publizierter Schätzungen dar. Durch zusätzliche Daten und Informationen sowie durch Anpassung der Methodik können sich die Ergebnisse der Berechnungen von Jahr zu Jahr verändern und die Berechnungen liefern jedes Jahr eine aktualisierte Einschätzung des gesamten bisherigen Verlaufs der HIV-Epidemie. Da sich auch Werte für zurückliegende Jahre ändern können, sind die jeweils angegebenen Zahlenwerte nicht direkt mit früher publizierten Schätzungen vergleichbar. Im Jahr 2019 gab es keine Änderungen am Modell. Die Methodik der Schätzwertermittlung wird im Anhang des Epidemiologischen Bulletins 47/2018 genauer beschrieben (Methoden zur Schätzung der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland) [35]. Die COVID-19-Pandemie hat allerdings im Jahr 2020 die Rahmenbedingungen für Sexualkontakte und für HIV-Testungen stark verändert. Die Modellierung des RKI ist nicht in der Lage, zwischen einer Verminderung der Zahl von Neuinfektionen durch Einschränkung von Sexualkontakten und einer Verminderung von Neudiagnosen durch gesunkene Inanspruchnahme von Routine-Kontrolluntersuchungen zu unterscheiden. Die deutliche Reduktion der Zahl von HIV-Neudiagnosen im Jahr 2020 [17] führt bei der Schätzung 2021 zu einer leicht veränderten Einschätzung des Verlaufs der HIV-Epidemie in den vergangenen Jahren [18].

Die Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland wird für das Jahr 2020 auf etwa 2.000 geschätzt und nimmt damit im Vergleich zum Vorjahr ab, dies allerdings unter Vorbehalt der Auswirkungen von COVID-19 [18]. Die Gesamtzahl der gesicherten HIV-Neudiagnosen wurde für das Jahr 2018 mit 2.872 Fällen, für das Jahr 2019 mit 3.111 Fällen und für das Jahr 2020 mit 2.454 Fällen berichtet [17]. Die Zahl der in Deutschland gemeldeten HIV-Neudiagnosen ging vor dem leichten Anstieg in 2019 im Jahr 2018 das dritte Jahr in Folge zurück, zum Teil begann der Rückgang der Meldungen in einzelnen Bundesländern bereits zu einer Zeit, zu der die HIV-PrEP kaum eine Rolle spielte. Es kann daher angenommen werden, dass andere Faktoren wie frühzeitigerer Behandlungsbeginn mit konsekutiv breiterer Therapieabdeckung und möglicherweise vermehrte Testung und frühzeitigere Diagnose von HIV-Infektionen einen wesentlichen Anteil an diesem Rückgang hatten. Die vom Gesetzgeber vorgeschriebene Evaluierung der Auswirkungen der PrEP auf die Krankenkassenkosten wurde durch die Pandemie-assoziierten Änderungen des Sexual- und Testverhaltens erheblich erschwert. Ohne Zweifel vermindert die konsequente Nutzung der PrEP das HIV-Infektionsrisiko drastisch, aber Aussagen darüber, in welchem Umfang die PrEP-Nutzung die epidemiologische Gesamtentwicklung positiv beeinflusst, sind problematisch [18].

Die Anzahl der Patienten mit Neudiagnose bei bereits fortgeschrittenem Immundefekt ist im Vergleich zu den Vorjahren leicht gesunken und wird für 2020 auf 900 Fälle geschätzt. Die Anzahl der nicht-diagnostizierten HIV-Infizierten ist ebenfalls weiter gesunken und wird aktuell auf ca. 9.500 geschätzt [18].

Ergänzend wurde eine Abfrage beim RKI (SURVSTAT@RKI 2.0) zu den Neudiagnosen in den Altersgruppen, die ab 2022 für eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in Frage kommen,

durchgeführt. Dies umfasst alle Patienten, die in den Jahren von 2017 bis 2022 in den relevanten Altersgruppen neu diagnostiziert wurden und somit im Jahr 2022 zur Zielpopulation ( $\geq 2$  Jahre und  $< 6$  Jahre) zählen. Insgesamt ergibt sich hier eine Gesamtzahl von 21 Patienten in der hier relevanten Zielpopulation. Für die Jahre 2020 und 2021 wurde für die Zielpopulation eine Inzidenz von zwei und null Patienten angegeben [194].

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

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

	2015 [33]	2016 [34]	2017 [35]	2018 [36]	2019 [37]	2020 [18]
HIV-Neuinfektionen	3.200 (3.000-3.400)	3.100 (2.900-3.300)	2.600 (2.400-2.800)	2.400 (2.200-2.600)	2.600 (2.400-2.900)	2.000 (1.900-2.200)
Männer	2.700 (2.500-2.900)	2.500 (2.300-2.700)	2.100 (1.900-2.200)	2.000 (1.800-2.100)	2.200 (2.000-2.400)	1.600 (1.500-1.800)
Frauen	500 (440-560)	570 (500-640)	510 (440-580)	440 (370-500)	480 (400-550)	420 (350-480)
HIV-Erstdiagnosen	3.900 (3.800-4.100)	3.700 (3.500-3.900)	3.300 (3.200-3.500)	3.100 (2.900-3.300)	3.300 (3.100-3.400)	2.600 (2.500-2.700)
Kinder $\geq 2$ und $< 6$ Jahre [194]	12	2	3	3	1	2
HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt <sup>a</sup>	1.200 (1.100-1.300)	1.100 (1.000-1.300)	1.100 (1.000-1.200)	1.000 (950-1.100)	1.100 (1.000-1.200)	900 (830-960)

a: Klinisches AIDS oder  $< 200$  CD4-Zellen/mm<sup>3</sup>  
AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, CD4=Cluster of Differentiation 4, HIV=Humanes Immundefizienzvirus

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

Die folgende Tabelle 3-9 stellt die Zahl der HIV/AIDS-Patienten dar, die in Deutschland in den Jahren 2014 bis 2020 mit antiretroviraler Therapie behandelt wurden.

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

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Personen, die mit HIV/AIDS leben (umfasst diagnostizierte und nicht-diagnostizierte HIV-Infektionen)	$> 84.700$ (78.300-91.100) [33]	$> 88.400$ (81.500-94.700) [34]	$> 86.000$ (80.000-92.400) [35]	$> 87.900$ (81.600-93.900) [36]	$> 90.700$ (84.900-97.200) [37]	$> 91.400$ (85.600-98.000) [18]
Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben	72.000 (67.000-77.900) [33]	75.700 (69.400-81.900) [34]	74.800 (69.100-80.900) [35]	77.300 (71.300-82.800) [36]	79.900 (74.400-86.400) [37]	81.900 (76.200-88.300) [18]

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten	60.700 (56.800-64.500) [33]	64.900 (62.600-67.200) [34]	68.800 (66.000-71.600) [35]	71.400 (68.500-74.300) [36]	76.800 (73.200-80.300) [37]	79.800 (77.300-81.300) [18]
Anteil der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten an Personen, die mit HIV/AIDS leben	71,7%	73,4%	80%	81,2%	84,7%	87,3%
Anteil der mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten an Personen, die mit diagnostizierter HIV-Infektion/AIDS leben	84,3%	85,7%	92%	92,4%	96,1%	97,4%
HIV-Infizierte, die auf eine antiretrovirale Therapie eingestellt werden <sup>a</sup>	~4.400	~4.100	~3.900	~3.700	~3.100	~2.700
a: Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie [195] und der Anzahl der diagnostizierten, aber noch nicht therapierten Patienten. AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus						

Insgesamt wurden im Jahr 2020 etwa 79.800 Personen, die mit HIV/AIDS leben, antiretroviral behandelt [36]; bezogen auf die in Deutschland lebenden Personen mit einer diagnostizierten HIV-Infektion entspricht dies einem Anteil von 97,4% und zeigt damit weiterhin einen Anstieg gegenüber den berichteten Vorjahren.

Ausgehend von 91.400 Personen, die im Jahr 2020 mit HIV/AIDS leben, verbleiben somit ca. 11.600 Personen, die nicht antiretroviral behandelt werden. Da die vom RKI genannte Gesamtzahl sowohl die diagnostizierten Patienten als auch eine geschätzte Zahl von ca. 9.500 nicht-diagnostizierten und demzufolge auch nicht therapierten HIV-Infizierten umfasst, verbleiben aktuell ca. 2.100 Personen mit bekanntem HIV-Status, die derzeit nicht antiretroviral behandelt werden – die Anzahl diagnostizierter, unbehandelter Patienten scheint damit weiter zu sinken. Zusammenfassend sind also etwa 9.500 unbehandelte HIV-Infizierte noch nicht diagnostiziert und eine geringere Anzahl HIV-Infizierter (ca. 2.100) ist zwar diagnostiziert, wird jedoch noch nicht antiretroviral behandelt. Im Hinblick auf die HIV-infizierten Kinder ist aus medizinischen Erwägungen davon auszugehen, dass alle mit einer antiretroviralen Therapie behandelt werden. Dessen ungeachtet liegen keine spezifischen Angaben oder auch nur Hinweise dazu vor, wie viele der HIV-infizierten Kinder tatsächlich eine antiretrovirale Therapie erhalten. In den bisherigen G-BA-Beschlüssen bei HIV-infizierten Kindern wird davon ausgegangen, dass die über die Abfrage der Datenbank des RKI ermittelte Zielpopulation nach Abzug der im Jahr 2021 neu diagnostizierten Kinder als antiretroviral

vorbehandelt betrachtet werden kann. Die 2021 neu diagnostizierten Kinder können hingegen als antiretroviral nicht-vorbehandelt betrachtet werden [196, 197].

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

Tabelle 3-10: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2019 bis 2027

Jahr	HIV-Neuinfektionen	Antiretrovirale Initialtherapie <sup>a</sup>	Alle mit antiretroviraler Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten
2019	2.600 (2.400-2.900) [37]	~3.100	76.800 (73.200-80.300) [37]
2020	2.000 (1.900-2.200) [18]	~2.700	79.800 (77.300-81.300) [18]
2021	2.000 (1.900-2.200)	~2.700	82.120 <sup>b</sup>
2022	2.000 (1.900-2.200)	~2.700	84.440 <sup>b</sup>
2023	2.000 (1.900-2.200)	~2.700	86.760 <sup>b</sup>
2024	2.000 (1.900-2.200)	~2.600	88.980 <sup>b</sup>
2025	2.000 (1.900-2.200)	~2.600	91.200 <sup>b</sup>
2026	2.000 (1.900-2.200)	~2.500	93.320 <sup>b</sup>
2027	2.000 (1.900-2.200)	~2.500	95.440 <sup>b</sup>

a: Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit antiretroviraler Initialtherapie von ca. 10% aller mit einer antiretroviralen Therapie behandelten HIV/AIDS-Patienten [195].  
b: Angenommene Todesfälle: 380 Patienten/Jahr [18]  
AIDS=Erworbenes Immundefektsyndrom, HIV=Humanes Immundefizienzvirus

Nach den Angaben des RKI wurden für die Jahre 2019 und 2020 2.600 und 2.000 HIV-Neuinfektionen gemeldet [18, 37], allerdings stehen die Zahlen für 2020 unter Vorbehalt der Auswirkungen von COVID-19 [18]. Der Schätzung des RKI zufolge leben außerdem im Jahr 2020 ca. 9.500 Personen in Deutschland, die mit HIV infiziert, aber noch nicht diagnostiziert sind [36]. Einerseits werden neben den jährlichen direkt diagnostizierten Neuinfektionen auch aus dieser Personengruppe in den nächsten Jahren neudiagnostizierte HIV-Infektionen gemeldet werden; andererseits ist davon auszugehen, dass es im Sinne des „Treatment as Prevention“-Ansatzes aufgrund der zunehmenden Therapie-Abdeckung und infolge der PrEP schleichend zu weniger Neuinfektionen kommt. Insgesamt wird daher angenommen, dass die Zahl der Neuinfektionen auch in den kommenden Jahren innerhalb der angegebenen Spanne bei rund 2.000 Neuinfektionen ( $\pm 100$ ) jährlich liegen wird, respektive maximal leicht abnimmt.

Unter der Annahme, dass sich die Neuinfektionen und -diagnosen nicht in einem nennenswerten Umfang verändern, und ausgehend von den Zahlen des RKI für 2020 sowie einer kontinuierlich steigenden Zahl der Neueinstellungen basierend auf der Indikationsstellung für jeden HIV-Infizierten [39], ist insgesamt in den nächsten Jahren eine sowohl absolut als auch relativ steigende Anzahl von antiretroviral therapierten HIV/AIDS-Patienten zu erwarten.

Dies unter der Voraussetzung, dass sich auch die Zahl der Todesfälle in den nächsten Jahren nicht nennenswert ändert, wovon jedoch ausgegangen wird.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
EVG/COBI/FTC/TAF	Antiretroviral nicht- vorbehandelte Patienten: 4	Antiretroviral nicht- vorbehandelte Patienten: 3
	Antiretroviral vorbehandelte Patienten: 15	Antiretroviral vorbehandelte Patienten: 13
COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, TAF=Tenofoviralfenamid		

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

Bei der Population der Kinder im Alter von 2 bis <6 Jahren handelt es sich um eine Population, die zwar grundsätzlich durch Neuinfektionen im genannten Alter anwächst, jedoch auch um die

älter werdenden ( $\geq 6$  Jahre) Kinder reduziert wird; hinzu kommt, dass die Anzahl der Neuinfektionen extrem gering ist und es keinen Anhaltspunkt dafür gibt, dass diese zunimmt. Die verfügbaren Angaben des RKI aus den Jahren 2010-2013 [27-31] nennen konstant eine Anzahl von etwa 200 Kindern ( $< 15$  Jahre) in Deutschland, die mit HIV-1 infiziert sind (Tabelle 3-7). Die Abfrage beim RKI hat für das Jahr 2022 eine mögliche Zielpopulation von 21 HIV-infizierten Kindern ergeben, die theoretisch für eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in Frage kommen [194, 198]. Hierbei handelt es sich um die Untergrenze für die Zielpopulation im Jahr 2022, da davon ausgegangen werden kann, dass im Laufe des Jahres noch Kinder im Alter von 2 bis  $< 6$  Jahren neu diagnostiziert werden. Todesfälle werden nicht berücksichtigt und können somit zu einer Überschätzung der Population führen, allerdings wird der Einfluss in der Population der Kinder im Alter von 2 bis  $< 6$  Jahren als gering angesehen. Für die Entwicklung in den kommenden Jahren wird nicht davon ausgegangen, dass sich diese Zahlen maßgeblich ändern. Inwieweit sich die PrEP auf die Anzahl der Neuinfektionen in der relevanten Population auswirken wird, kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht beurteilt werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es dadurch aufgrund einer weiteren Reduzierung der Mutter-Kind-Transmissionen langfristig zu einer Abnahme der Anzahl der Patienten kommen kann. Der Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Anzahl der Neuinfektionen bei Kindern kann ebenso wenig beurteilt werden, die Auswirkungen auf die Zielpopulation werden allerdings als vernachlässigbar eingestuft.

Vor Behandlungsbeginn und bei einem Therapiewechsel aufgrund von virologischem Versagen sollte ein genotypischer Resistenztest erfolgen, um die adäquate Berücksichtigung von Resistenzen und damit die virologische Wirksamkeit der gewählten Therapie sicherzustellen [39]. Entsprechend sollte eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF nur bei Kindern begonnen werden, bei denen bei dem HI-Virus weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV nachgewiesen worden sein dürfen. Aufgrund von Resistenzen gegen einen der antiretroviralen Wirkstoffe ist somit die Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF für einige Patienten nicht geeignet.

## Resistenzen

### *Nicht-vorbehandelte Patienten*

In Deutschland sind bei rund 9-11% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten [39, 53-55, 199].

#### *Primärresistenzen gegen INI*

Primärresistenzen gegen die Klasse der INI sind bisher sehr selten und nicht quantitativ beschrieben. In der Studie zur molekularen Surveillance von HIV-Neudiagnosen (MolSurv-HIV) wurde bislang nur ein Fall identifiziert. Die phänotypische Resistenz gegen RAL und EVG wird laut der Stanford HIV Reverse Transcriptase and Protease Sequence Database auf 0,7%<sup>7</sup> geschätzt und eine Resistenz gegen DTG wurde überhaupt nicht festgestellt. Auch in Studien mit europäischen Patienten wurde eine primäre Arzneimittelresistenz gegen INI als

---

<sup>7</sup> Vorhergesagte Resistenz (inklusive Polymorphismen ohne Selektionsdruck durch Medikamente).

selten, respektive nicht vorhanden beschrieben [54, 199]. In Anbetracht dieser Tatsache und in Ermangelung genauerer Angaben wird eine Primärresistenz gegen INI nicht weiter berücksichtigt. Dies kann zu einer geringfügigen Überschätzung der Zielpopulation führen.

#### *Primärresistenzen gegen NRTI*

In den Studien des RKI zur HIV-Surveillance in Deutschland wurden Resistenz-assoziierte Mutationen gegen NRTI bei 7% (ClinSurv-HIV, Zeitraum 2001-2011, [55]), 6% (HIV-1 Serokonverterstudie, Zeitraum 1996-2010, [200]), 4,5% (MolSurv-HIV, Zeitraum 2013-2016, [54]) und 5% (HIV-1 Serokonverterstudie, Zeitraum 1996-2017, [53]) der untersuchten Patienten gefunden. Diese Resistenzrate umfasst alle mit einer Resistenz gegen irgendeine Substanz aus der Klasse der NRTI assoziierten Virusmutanten. Streng genommen müssten bei der Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation nur die Resistenzen gegen TFV und FTC berücksichtigt werden und nicht die Resistenzen gegen NRTI. In der ClinSurv-HIV wird für den Zeitraum von 2001-2011 (1.950 Patienten) die Primärresistenz für FTC und TFV mit 0,8% und 0% angegeben [55], in der HIV-1 Serokonverterstudie für den Zeitraum von 1996-2017 (2.715 Patienten) für ABC, 3TC, FTC und TFV (TDF/TAF) mit 2,8%<sup>7</sup> [53]. In der MolSurv-HIV wird für den Zeitraum 2013-2016 (1.885 Patienten) die Primärresistenz für TFV und FTC mit 0,9% und 0,7% angegeben [54]. Durch die Primärresistenzen gegen NRTI ist somit gemäß der aktuellen Datenlage gewichtet bei 1,85% der Patienten eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF nicht angezeigt.

#### *Vorbehandelte Patienten*

Zur Ermittlung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten, die erworbene Resistenzen gegen die Klasse der INI und NRTI aufweisen, werden Real-Life-Daten zur Prävalenz von Resistenz-assoziierten Mutationen herangezogen.

#### *Erworbene Resistenzen gegen INI*

Zur Ermittlung der Anzahl der antiretroviral vorbehandelten Patienten mit erworbenen Resistenzen gegen die Klasse der INI liegen Daten zu den im hier vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen INI RAL und DTG vor: Nach den Angaben in der STARTMRK-Studie lag die Rate an Resistenzmutationen gegenüber RAL bei ca. 1,4% der Patienten [201]. In der ClinSurv-HIV wird für den Zeitraum von 2006-2011 (150 Patienten) die erworbene Resistenz für INI gesamt mit 6,7% angegeben [55]. Aufgrund des Auswertungszeitraums dieser Analyse und der angegebenen Mutationen wird davon ausgegangen, dass es sich um Resistenzen gegenüber RAL handelt. Gemäß der Fachinformation zu DTG kam es in den Studien bei ca. 2,6% der Patienten zu einer Resistenzentwicklung [73]. Insgesamt ist somit bei 9,3% der Patienten eine Therapie aufgrund von erworbenen Resistenzen gegen die Klasse der INI nicht angezeigt.

#### *Erworbene Resistenzen gegen NRTI*

FTC selektiert für die M184V-Mutation, TAF selektiert ebenso wie TDF für die K65R-Mutation. Obwohl in vitro-Daten darauf hindeuten, dass TAF virologisch wirksamer ist als TDF (dies sogar bei den meisten TDF-resistenten Isolaten [202]) und die Resistenzrate entsprechend niedriger ist, werden in Ermangelung von aussagekräftigen Real-Life-Daten zur

K65R-Mutation unter TAF die Prävalenzen der K65R-Mutation unter TDF berücksichtigt. Vor diesem Hintergrund werden Daten zur Prävalenz dieser Signaturmutationen herangezogen – archivierte Primärmutationen sind in der Prävalenzanalyse mit erfasst und werden aus diesem Grund nicht mehr separat berücksichtigt. Charpentier et al. berichten auf Basis einer retrospektiven Analyse von genotypischen Resistenztests von Patienten mit virologischem Versagen (n=9.586, jedes antiretrovirale Regime) folgende Prävalenzentwicklung zwischen 2005 und 2010: Die Prävalenz der M184V-Mutation fällt von 36,9% auf 14,8% (4,4%/Jahr) und die Prävalenz der K65R-Mutation sinkt von 1,7% auf 1,0% (0,1%/Jahr) [203]. Miller et al. berichten ebenfalls auf Basis einer retrospektiven Analyse für den Zeitraum zwischen 2003 und 2010 eine ähnliche Entwicklung (n=107.231, alle Regime): Die Prävalenz der M184V-Mutation fällt deutlich von 44,0% auf 17,9% (3,7%/Jahr) und die Prävalenz der K65R-Mutation geht von 4,3% auf 2,1% zurück (0,3%/Jahr) [204]. Bei einer Fortschreibung dieser beobachteten Entwicklung unter Annahme einer weiteren proportionalen Abnahme der erworbenen Resistenzen und Gewichtung der Angaben von Charpentier et al. und Miller et al. würde im Jahr 2022 bei 1,86% der Patienten eine M184V-Mutation vorliegen. Gemäß Angaben aus einer Frankfurter Kohorte von Reinheimer et al. nahm die Prävalenz der K65R-Mutation ebenfalls ab und lag im Jahr 2012 (4.423 Resistenzanalysen) bereits bei nur mehr 0,2% (2005: 2,6%) [205]. Bei einer Fortschreibung dieser beobachteten Entwicklung unter Annahme einer weiteren proportionalen Abnahme der erworbenen Resistenzen und Gewichtung der Angaben von Charpentier et al., Miller et al. und Reinheimer et al. würde im Jahr 2022 bei 0,78% der Patienten eine K65R-Mutation vorliegen. Bei Auswertungen über 144 Wochen von zwei Phase 3-Studien zu EVG/COBI/FTC/TAF und EVG/COBI/FTC/TDF trat die M184V-Mutation bei 1,15% der Patienten und die K65R-Mutation bei 0,35% auf [206].

Bei den erworbenen Resistenzen zeigt sich eine allgemein abnehmende Prävalenz, nicht zuletzt aufgrund des breiteren Einsatzes von Resistenztestungen und der Verfügbarkeit neuer therapeutischer Optionen [53, 55, 207]. Eine Analyse der Swiss HIV Cohort Study (SHCS) zeigt anhand der Daten von 11.084 antiretroviral vorbehandelten Patienten aus dem Zeitraum von 1999 bis 2013, dass das Auftreten von Resistenzen bei vorbehandelten Patienten in den letzten Jahren aufgrund der Verfügbarkeit von neuen hoch wirksamen Therapieoptionen und engmaschiger Therapiekontrolle prinzipiell gestoppt wurde und entsprechend als ein Relikt der Zeit vor der Verfügbarkeit der Kombinationstherapien betrachtet wird. Von den 3.444 Patienten (31,1%), die nach 2006 eine Initialtherapie erhielten, stand für fast alle Patienten (97,6%) ein hochwirksames Regime als Initialtherapie zur Verfügung und die Patienten waren auch gesünder (im Hinblick auf AIDS-definierende Erkrankungen und CD4-Zellzahl) im Vergleich zu den Patienten in der Initialtherapie der Jahre zuvor. Die Rate der erworbenen Resistenzen unter diesen Patienten, von denen vor Therapiebeginn ein Resistenztest zur Verfügung stand (2.092 Patienten), wurde mit 1,6% ermittelt [207]. Der signifikant abnehmende Trend der erworbenen Resistenzen zeigt sich auch in der Analyse der ClinSurv-HIV im Zeitraum von 2001-2011 [55]. Entsprechend wird davon ausgegangen, dass die für diesen Analysezeitraum ermittelte Resistenzrate von 51% für NRTI (34% für M184IV/FTC und 2,4% für K65R/TFV) aktuell nicht mehr zutrifft und wesentlich niedriger angesetzt werden muss.

Unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden Informationen zu den Prävalenzraten und der Entwicklung bei der Entstehung von Resistenzen bei antiretroviral vorbehandelten Patienten in den letzten Jahren, werden die aktuellen Angaben, respektive die geschätzte Weiterentwicklung berücksichtigt und es wird von folgenden geschätzten Prävalenzen für das Jahr 2022 ausgegangen: 1,86% für die M184V (FTC) und 0,77% für die K65R (TDF). Entsprechend dürfen 2,64% der Patienten nicht mit EVG/COBI/FTC/TAF behandelt werden. Zwar ist auf Basis der sequentiellen Selektion von Resistenzen davon auszugehen, dass zumindest ein Großteil der Patienten mit einer K65R auch eine M184V aufweisen, allerdings lässt sich diese Zahl nicht quantifizieren und so wird – auch in Anbetracht der sehr niedrigen Rate an K65R – von verschiedenen Populationen und damit der Summe aus beiden Resistenzraten ausgegangen.

Grundsätzlich ist zu beachten, dass die ermittelten Resistenzraten vorrangig auf Daten und Veröffentlichungen zu Erwachsenen beruhen. In Ermangelung belastbarer Daten zu Kindern werden diese dennoch als bestmögliche Annäherung zur Ermittlung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

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

#### **Nierenfunktion (Antiretroviral nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten)**

Eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF darf nicht bei Patienten mit einer eGFR <30 mL/min eingeleitet werden. Analog zu den Angaben zu Resistenzen liegen auch zur Nierenfunktion keine spezifischen Daten zu Kindern vor, sodass auch hinsichtlich dieses Parameters auf Daten zu HIV-Infizierten zurückgegriffen wird.

Zur Abschätzung der Patientenzahl wurden die Daten der D:A:D-Kohorte, einer prospektiven Kohorten-Kollaboration von >49.000 HIV-Infizierten aus 11 Kohorten in Europa, Australien und den Vereinigten Staaten herangezogen. Laut dieser Studie bei insgesamt 35.192 analysierten HIV-positiven Personen liegt die eGFR (eGFR<sub>CG</sub>, standardisiert mit der Körperoberfläche) zu Baseline bei 135 Patienten <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (0,38%) [208]. Eingeschlossen wurden sowohl nicht-vorbehandelte als auch antiretroviral vorbehandelte HIV-Infizierte; es wird davon ausgegangen, dass die Verteilung der Baseline eGFR-Werte in beiden Gruppen gleich ist. Holman et al. kamen bei der Auswertungen der Daten der niederländischen ATHENA-Kohorte mit zwei unterschiedlichen Untersuchungsmethoden bei insgesamt 10.840 Patienten auf 45 beziehungsweise 50 Patienten mit einer eGFR<sub>CG</sub> <30 mL/min (0,42-0,46%) [209]. Insgesamt wird zur Berechnung der antiretroviral nicht-vorbehandelten und vorbehandelten Patienten in der Zielpopulation gewichtet von einem prozentualen Anteil von 0,42% ausgegangen, die eine eGFR<sub>CG</sub> <30 mL/min aufweisen und somit nicht für eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF in Frage kommen. Da die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter abnimmt und in Anbetracht dieses niedrigen Anteils ist davon auszugehen, dass dieser Parameter im Hinblick auf die hier relevante Population der

Kinder im Alter von 2 bis <6 Jahren keine Rolle spielt und wird entsprechend bei der Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigt.

Legt man 73.294.000 Bürger in Deutschland, die im Jahr 2021 (Stand Juni 2022) gesetzlich krankenversichert waren [210], und eine Bevölkerungszahl von 83.500.000 Bürgern in Deutschland im Jahr 2021 zugrunde [211], ergibt sich ein Anteil von ca. 87,8% der Bürger, die gesetzlich krankenversichert waren.

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

<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>	
Anzahl der HIV-infizierten Kinder (2 bis <6 Jahre) <sup>a</sup>	21
<ul style="list-style-type: none"> <li>• therapienaiv</li> </ul>	4
<ul style="list-style-type: none"> <li>• therapieerfahren</li> </ul>	17
<hr/>	
Therapienaive Patienten, deren HI-Virus keine Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV aufweist. (Primärresistenzen gegen NRTI: 1,85%; INI: 0%)	4
Therapieerfahrene Patienten, deren HI-Virus keine Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV aufweist. (Resistenzen gegen NRTI: 2,64%; gegen INI: 9,3%)	15
<hr/>	
Therapienaive GKV-Patienten (87,8%), deren HI-Virus keine Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV aufweist.	3
Therapieerfahrene GKV-Patienten (87,8%), deren HI-Virus keine Resistenzen gegen die Klasse der INI, FTC oder TFV aufweist.	13
<hr/>	
a: Annahmen für das Jahr 2022 FTC=Emtricitabin, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HI-Virus/HIV=Humanes Immundefizienzvirus, INI=Integrase-Inhibitor, NRTI=Nukleos(t)idischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor, TFV=Tenofovir	

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

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

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

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

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

Für EVG/COBI/FTC/TAF wird in der hier relevanten Zielpopulation kein Zusatznutzen beansprucht.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien und ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen entnommen. Weitere Literatur entstammt der internen Datenbank von Gilead Sciences GmbH.

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 auf einer Abfrage beim RKI (SurvStat@RKI 2.0) zu den gemeldeten HIV-Fällen. Darüber hinaus wurde ausgewählte Literatur berücksichtigt.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- [1] Gruell H, Schommers P, Klein F. 3. Pathophysiologie der HIV-Infektion. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2020/2021. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2020.
- [2] Rockstroh JK. 1. Einleitung. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2020/2021. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2020.
- [3] Niehues T, Königs C. 20. Antiretrovirale Therapie bei Kindern. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2020/2021. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2020.
- [4] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. January 2022.
- [5] O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. The New England journal of medicine. 1996 Feb 15;334(7):426-31.
- [6] Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. Nature. 1989 Mar 16;338(6212):251-3.
- [7] Pantaleo G, Fauci AS. Tracking HIV during disease progression. Current opinion in immunology. 1994 Aug;6(4):600-4.
- [8] Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. Nature. 1995 Jan 12;373(6510):123-6.
- [9] Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science. 1996 Mar 15;271(5255):1582-6.
- [10] Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature. 1995 Jan 12;373(6510):117-22.
- [11] Gruters RA, Terpstra FG, De Jong R, Van Noesel CJ, Van Lier RA, Miedema F. Selective loss of T cell functions in different stages of HIV infection. Early loss of anti-CD3-induced T cell proliferation followed by decreased anti-CD3-induced cytotoxic T

- lymphocyte generation in AIDS-related complex and AIDS. *European journal of immunology*. 1990 May;20(5):1039-44.
- [12] Hazenberg MD, Hamann D, Schuitemaker H, Miedema F. T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. *Nature immunology*. 2000 Oct;1(4):285-9.
- [13] Lawn SD. AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. *J Infect*. 2004 Jan;48(1):1-12.
- [14] Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo JM, Lubega R, Whitworth JA. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? *AIDS*. 2002 Mar 8;16(4):597-603.
- [15] Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection – United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recommendations and Reports*. 2014;Vol. 63.
- [16] Robert Koch-Institut. *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020*. Datenstand: 1. März 2021.
- [17] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 31. 5. August 2021.
- [18] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 47. 25. November 2021.
- [19] Hoffmann C. 5.5. Der richtige Zeitpunkt des Therapiebeginns. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. *HIV 2020/2021: Medizin Fokus Verlag*; 2020.
- [20] 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.
- [21] Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ, Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2002 Sep 1;31(1):11-9.
- [22] Donnelly CA, Bartley LM, Ghani AC, Le Fevre AM, Kwong GP, Cowling BJ, et al. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. *HIV medicine*. 2005 May;6(3):170-8.
- [23] 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.
- [24] Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *The New England journal of medicine*. 2001 Mar 8;344(10):720-5.
- [25] Haberl A. 17. HIV und Frauen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. *HIV 2020/2021: Medizin Fokus Verlag*; 2020.
- [26] Rosin C, Elzi L, Thurnheer C, Fehr J, Cavassini M, Calmy A, et al. Gender inequalities in the response to combination antiretroviral therapy over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2015 May;16(5):319-25.
- [27] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 46. 22. November 2010.
- [28] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 46. 21. November 2011.
- [29] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 47. 26. November 2012.
- [30] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 45. 11. November 2013.
- [31] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 44. 3. November 2014.
- [32] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 45. 9. November 2015.
- [33] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 45. 14. November 2016.
- [34] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 47. 23. November 2017.

- [35] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 47. 22. November 2018.
- [36] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 46. 14. November 2019.
- [37] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 48. 26. November 2020.
- [38] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Klassifikation: S2k. Juni 2019.
- [39] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 9. 3. September 2020.
- [40] Wolf E, Braun P. 6. Resistenzen und Tropismus. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2020/2021. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2020.
- [41] European AIDS Clinical Society. Guidelines Version 11.0. Oktober 2021.
- [42] Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA. 2020 Oct 27;324(16):1651-69.
- [43] 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.
- [44] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 8 auf der Basis der Konsensuskonferenz vom 10. April 2019.
- [45] Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Department of Health and Human Services. April 2022.
- [46] Boyle A, Sonecha S, Mandalia S, Nelson M. An investigation into frequency and reasons why patients switch antiretroviral therapy and which antiretrovirals are commonly implicated in toxicity. Oral #0312. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2012.
- [47] Tacias M, Viciana P, Deig E, Arranz J, Pasquau J, Vera F, et al. Reasons for antiretroviral treatment changes in Spanish HIV 1 patients in 2011: SWITCH AUDIT study. Poster P292. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. 2012.
- [48] Lewis JM, Smith C, Torkington A, Davies C, Ahmad S, Tomkins A, et al. Real-world persistence with antiretroviral therapy for HIV in the United Kingdom: A multicentre retrospective cohort study. J Infect. 2017 Apr;74(4):401-7.
- [49] Stecher M, Schommers P, Kollan C, Stoll M, Kuhlendahl F, Stellbrink HJ, et al. Treatment modification after starting cART in people living with HIV: retrospective analysis of the German ClinSurv HIV Cohort 2005-2017. Infection. 2020 Oct;48(5):723-33.
- [50] Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. Lancet. 2010 Jul 3;376(9734):49-62.
- [51] 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.
- [52] Hoffmann C. 5.2. Substanzklassen, Medikamentenübersicht. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2020/2021. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2020.

- [53] Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D, Jessen H, Hillenbrand H, Gunsenheimer-Bartmeyer B, et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. *PLoS One*. 2019;14(1):e0209605.
- [54] Hauser A, Hofmann A, Meixenberger K, Altmann B, Hanke K, Bremer V, et al. Increasing proportions of HIV-1 non-B subtypes and of NNRTI resistance between 2013 and 2016 in Germany: Results from the national molecular surveillance of new HIV-diagnoses. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206234.
- [55] Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G, Schülter E, Stellbrink HJ, Noah C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS One*. 2014;9(8):e104474.
- [56] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra® 100/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: November 2020.
- [57] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra® (80 mg+20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Juli 2020.
- [58] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra® 200/50 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: November 2020.
- [59] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus® 250 mg Weichkapseln (Tipranavir). Stand der Information: März 2022.
- [60] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista® 400 mg/800 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Mai 2022.
- [61] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista® 75 mg/150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Mai 2022.
- [62] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Darunavir). Stand der Information: Mai 2022.
- [63] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten (Fosamprenavir). Stand der Information: Dezember 2020.
- [64] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen (Fosamprenavir). Stand der Information: Mai 2020.
- [65] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune® 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: März 2022.
- [66] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva® 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: August 2021.
- [67] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Eviplera® 200/25/245 mg Filmtabletten (Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil). Stand der Information: Juni 2021.
- [68] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant® 25 mg Filmtabletten (Rilpivirin). Stand der Information: Dezember 2019.
- [69] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Intelence 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten (Etravirin). Stand der Information: April 2020.
- [70] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Biktarvy® 50/200/25 mg Filmtabletten (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Juni 2022.
- [71] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya® 150/150/200/10 mg und 90/90/120/6 mg Filmtabletten (Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid). Stand der Information: Oktober 2022.
- [72] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress® 400 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Oktober 2021.
- [73] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten (Dolutegravir). Stand der Information: Februar 2022.

- [74] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: August 2022.
- [75] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: August 2022.
- [76] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz<sup>®</sup> 50 mg Pulver zum Einnehmen (Atazanavir). Stand der Information: August 2020.
- [77] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Dolutegravir). Stand der Information: Februar 2022.
- [78] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/150 mg/300 mg Filmtabletten (Maraviroc). Stand der Information: August 2022.
- [79] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Celsentri 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Maraviroc). Stand der Information: August 2022.
- [80] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Kivexa 600/300 mg Filmtabletten (Abacavir/Lamivudin). Stand der Information: August 2022.
- [81] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress<sup>®</sup> 600 mg Filmtabletten (Raltegravir). Stand der Information: Oktober 2021.
- [82] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress<sup>®</sup> 25 mg/100 mg Kautabletten (Raltegravir). Stand der Information: Oktober 2021.
- [83] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Raltegravir). Stand der Information: Oktober 2021.
- [84] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva<sup>®</sup> 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: Juni 2020.
- [85] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva<sup>®</sup> 200 mg Hartkapseln (Emtricitabin). Stand der Information: Juni 2020.
- [86] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: Juni 2021.
- [87] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Epivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: Juni 2021.
- [88] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread<sup>®</sup> 33 mg/g Granulat (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Februar 2022.
- [89] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread<sup>®</sup> 245 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Februar 2022.
- [90] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread 123 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Februar 2022.
- [91] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread 204 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Februar 2022.
- [92] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread 163 mg Filmtabletten (Tenofoviridisoproxil). Stand der Information: Februar 2022.
- [93] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir<sup>®</sup> 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: August 2022.
- [94] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir<sup>®</sup> 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: August 2022.
- [95] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Retrovir 100 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: August 2022.
- [96] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen (Zidovudin). Stand der Information: August 2022.

- [97] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln (Zidovudin). Stand der Information: August 2022.
- [98] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Combivir 150/300 mg Filmtabletten (Lamivudin/Zidovudin). Stand der Information: August 2022.
- [99] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Tybost® 150 mg Filmtabletten (Cobicistat). Stand der Information: September 2021.
- [100] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Symtuza® 800/150/200/10 mg Filmtabletten (Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Mai 2022.
- [101] Abgrall S, Ingle SM, May MT, Costagliola D, Mercie P, Cavassini M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS*. 2013 Mar 13;27(5):803-13.
- [102] Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T, et al. Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Mar 1;71(3):263-71.
- [103] 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.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] 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.
- [107] 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.
- [108] 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.
- [109] Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England journal of medicine*. 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
- [110] 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.
- [111] Chesney M. Adherence to HAART regimens. *AIDS patient care and STDs*. 2003 Apr;17(4):169-77.

- [112] 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.
- [113] 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.
- [114] Hoffmann C. 5.3. ART 2022+: Hinterm Horizont geht's weiter. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2020/2021. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2020.
- [115] Airoidi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C, et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:115-25.
- [116] 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.
- [117] 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.
- [118] 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.
- [119] 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.
- [120] 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.
- [121] Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2004 Jul 1;36(3):808-16.
- [122] Al-Dakkak I, Patel S, McCann E, Gadkari A, Prajapati G, Maiese EM. The impact of specific HIV treatment-related adverse events on adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS care.* 2013;25(4):400-14.
- [123] Gemeinsamer Bundesausschuss. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses. 6. Mai 2004.
- [124] Maggiolo F, Fregosi S, Bortolussi P, Marcotullio S, Murri R. Single Tablet Regimen (STR) enhance patients' acceptability of HAART. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. P018. Glasgow. 2012.
- [125] Niehues T, Königs C. 23. Antiretrovirale Therapie bei Kindern. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2018/2019: Medizin Fokus Verlag; 2018.
- [126] MacDonell K, Naar-King S, Huszti H, Belzer M. Barriers to medication adherence in behaviorally and perinatally infected youth living with HIV. *AIDS and behavior.* 2013 Jan;17(1):86-93.
- [127] 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.

- [128] 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.
- [129] Schewe K, Bickel M, Wyen C, Esser S, Müller M, Postel N, et al. First-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: Durability of initial regimens in the PROPHET study. A-416. KIT, 13. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin; Würzburg 15.-18. Juni 2016.
- [130] Bickel M, Hoffmann C, Wolf E, Wyen C, Spinner C, Kögl C, et al. Durability of first-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: 12-month results from the PROPHET study. PE9/44. EACS, 16th European AIDS Conference; Milan, Italy; October 25-27 2017.
- [131] Wolf E, Bickel M, Hoffmann C, Wyen C, Spinner C, Baumgarten A, et al. Durability and effectiveness of first-line antiretroviral therapies in HIV-infected patients in Germany: 24-month results from the PROPHET study. PW 115. 9. Deutsch-Österreichische AIDS-Kongress, Hamburg, 13.-15. Juni 2019.
- [132] Narayanan S. Adoption of Multi-class Fixed Dose Combination Once-daily Single Tablet HIV Regimen in Europe. *M J HIV*. 2016 06/03;1:005.
- [133] Armstrong B, Chan DJ, Stewart MJ, Fagan D, Smith D. Single Tablet Regimen Usage and Efficacy in the Treatment of HIV Infection in Australia. *AIDS Res Treat*. 2015;2015:570316.
- [134] Yang WL, Kouyos R, Scherrer AU, Boni J, Shah C, Yerly S, et al. Assessing the Paradox Between Transmitted and Acquired HIV Type 1 Drug Resistance Mutations in the Swiss HIV Cohort Study From 1998 to 2012. *J Infect Dis*. 2015 Jul 1;212(1):28-38.
- [135] Smith SJ, Zhao XZ, Burke TR, Jr., Hughes SH. Efficacies of Cabotegravir and Bictegravir against drug-resistant HIV-1 integrase mutants. *Retrovirology*. 2018 May 16;15(1):37.
- [136] Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of renal disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2012;12:234.
- [137] Saccomanno MF, Ammassari A. Bone disease in HIV infection. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*. 2011 Jan;8(1):33-6.
- [138] Biver E. Osteoporosis and HIV Infection. *Calcif Tissue Int*. 2022 May;110(5):624-40.
- [139] Todd S, Rafferty P, Walker E, Hunter M, Dinsmore WW, Donnelly CM, et al. Early clinical experience of dolutegravir in an HIV cohort in a larger teaching hospital. *Int J STD AIDS*. 2017 Oct;28(11):1074-81.
- [140] Hill AM, Mitchell N, Hughes S, Pozniak AL. Risks of cardiovascular or central nervous system adverse events and immune reconstitution inflammatory syndrome, for dolutegravir versus other antiretrovirals: meta-analysis of randomized trials. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018 Mar;13(2):102-11.
- [141] Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. *HIV Med*. 2017 Jan;18(1):56-63.
- [142] Cailhol J, Rouyer C, Alloui C, Jeantils V. Dolutegravir and neuropsychiatric adverse events: a continuing debate. *AIDS*. 2017 Sep 10;31(14):2023-4.
- [143] Cid-Silva P, Llibre JM, Fernandez-Bargiela N, Margusino-Framinan L, Balboa-Barreiro V, Pernas-Souto B, et al. Clinical Experience with the Integrase Inhibitors

- Dolutegravir and Elvitegravir in HIV-infected Patients: Efficacy, Safety and Tolerance. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2017 Nov;121(5):442-6.
- [144] de Boer MG, van den Berk GE, van Holten N, Orszycyn JE, Dorama W, Moha DA, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS.* 2016 Nov 28;30(18):2831-4.
- [145] van den Berk G, Orszycyn J, Blok W, van der Meche N, Regez R, Ait Moha D, et al. Unexpectedly High Rate of Intolerance for Dolutegravir in Real Life Setting. Abstract 948. CROI Boston 2016.
- [146] Hoffmann C, Llibre JM. Neuropsychiatric Adverse Events with Dolutegravir and Other Integrase Strand Transfer Inhibitors. *AIDS Rev.* 2019;21(1):4-10.
- [147] Scarpino M, Pinzone MR, Di Rosa M, Madeddu G, Foca E, Martellotta F, et al. Kidney disease in HIV-infected patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Oct;17(19):2660-7.
- [148] Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet.* 2014 Jul 19;384(9939):241-8.
- [149] Chawla A, Wang C, Patton C, Murray M, Punekar Y, de Ruiter A, et al. A Review of Long-Term Toxicity of Antiretroviral Treatment Regimens and Implications for an Aging Population. *Infect Dis Ther.* 2018 Jun;7(2):183-95.
- [150] Zicari S, Sessa L, Cotugno N, Ruggiero A, Morrocchi E, Concato C, et al. Immune Activation, Inflammation, and Non-AIDS Co-Morbidities in HIV-Infected Patients under Long-Term ART. *Viruses.* 2019 Feb 27;11(3).
- [151] Heron JE, Bagnis CI, Gracey DM. Contemporary issues and new challenges in chronic kidney disease amongst people living with HIV. *AIDS Res Ther.* 2020 Mar 16;17(1):11.
- [152] Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international, Suppl.* 2013;3(1):1-150.
- [153] Smit M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem A, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *The Lancet Infectious diseases.* 2015 Jul;15(7):810-8.
- [154] Guaraldi G, Prakash M, Moecklinghoff C, Stellbrink HJ. Morbidity in older HIV-infected patients: impact of long-term antiretroviral use. *AIDS Rev.* 2014 Apr-Jun;16(2):75-89.
- [155] Dalzini A, Ballin G, Dominguez-Rodriguez S, Rojo P, Petrara MR, Foster C, et al. Size of HIV-1 reservoir is associated with telomere shortening and immunosenescence in early-treated European children with perinatally acquired HIV-1. *J Int AIDS Soc.* 2021 Nov;24(11):e25847.
- [156] Estrella MM, Fine DM. Screening for chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Advances in chronic kidney disease.* 2010 Jan;17(1):26-35.
- [157] Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Worm SW, Kamara DA, Reiss P, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis.* 2013 May 1;207(9):1359-69.
- [158] Ryom L, Mocroft A, Kirk O, Reiss P, Ross M, Smith C, et al. Predictors of estimated glomerular filtration rate progression, stabilization or improvement after chronic renal impairment in HIV-positive individuals. *AIDS.* 2017 Jun 1;31(9):1261-70.

- [159] Ryom L, Lundgren JD, Law M, Kirk O, El-Sadr W, Bonnet F, et al. Serious clinical events in HIV-positive persons with chronic kidney disease. *AIDS*. 2019 Nov 15;33(14):2173-88.
- [160] Cummins NW. Metabolic Complications of Chronic HIV Infection: A Narrative Review. *Pathogens*. 2022;11(2).
- [161] Gurung S, Simpson K, Grov C, Rendina H, Huang T, Jones S, et al. Cardiovascular risk profile: A clinic-based sample of youth living with HIV in the US. Poster presented at: CROI 2020; March 8-11 2020.
- [162] Zanni MV, Schouten J, Grinspoon SK, Reiss P. Risk of coronary heart disease in patients with HIV infection. *Nature reviews Cardiology*. 2014 Dec;11(12):728-41.
- [163] Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, et al. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGE<sub>HIV</sub> cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014 Dec 15;59(12):1787-97.
- [164] Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med*. 2010 Jul 26;170(14):1228-38.
- [165] Esser S, Gelbrich G, Brockmeyer N, Goehler A, Schadendorf D, Erbel R, et al. Prevalence of cardiovascular diseases in HIV-infected outpatients: results from a prospective, multicenter cohort study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2013 Mar;102(3):203-13.
- [166] Sabin CA, Reiss P, Ryom L, de Wit S, Kirk O, Weber R, et al. Is there continued evidence for an association between abacavir and myocardial infarction risk? Poster No. 747LB. CROI 2014.
- [167] Palella Jr FJ, Althoff KN, Moore RD, Zhang J, Kitahata M, Gange S, et al. Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction in the NA-ACCORD. CROI 2015.
- [168] Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr WM, Reiss P, Phillips A, Kirk O, et al. Association between cardiovascular disease and contemporarily used protease inhibitors. Abstract Number: 128LB. CROI Seattle, Washington. February 13–16. 2017.
- [169] Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis*. 2010 Feb 1;201(3):318-30.
- [170] Hoffmann C. 5.7. Umgang mit Nebenwirkungen. In: Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2020/2021. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2020.
- [171] McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis*. 2010 Oct 15;51(8):937-46.
- [172] Borges AH, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Stellbrink H-J, Uzdaviniene V, et al. Antiretrovirals, Fractures, and Osteonecrosis in a Large European HIV Cohort. Abstract Number: 46. CROI 2016.
- [173] Langebeek N, Gisolf EH, Reiss P, Vervoort SC, Hafsteinsdottir TB, Richter C, et al. Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis. *BMC medicine*. 2014;12:142.

- [174] Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014 May;58(9):1297-307.
- [175] Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med*. 2018 Jan;19(1):e1-e42.
- [176] Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Pharmacokinetic study of once-daily versus twice-daily abacavir and lamivudine in HIV type-1-infected children aged 3-<36 months. *Antivir Ther*. 2010;15(3):297-305.
- [177] Sutton SS, Hardin JW, Bramley TJ, D'Souza AO, Bennett CL. Single- versus multiple-tablet HIV regimens: adherence and hospitalization risks. *Am J Manag Care*. 2016 Apr;22(4):242-8.
- [178] Cohen J, Beaubrun A, Bashyal R, Huang A, Li J, Baser O. Real-world adherence and persistence for newly-prescribed HIV treatment: single versus multiple tablet regimen comparison among US medicaid beneficiaries. *AIDS Res Ther*. 2020 Apr 1;17(1):12.
- [179] Antinori A, Angeletti C, Ammassari A, Sangiorgi D, Giannetti A, Buda S, et al. Adherence in HIV-positive patients treated with single tablet regimens and multiple-pill regimens: findings from the COMPACT study. 2012.
- [180] Cohen C, Davis DL, Meyers JL. Association of partial adherence to antiretroviral therapy with hospitalizations and healthcare costs in an HIV population. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. P001. Glasgow 2012.
- [181] Skwara P, Bociąga-Jasik M, Kalinowska-Nowak A, Sobczyk-Krupiarz I, Garlicki A. Adherence to single-tablet versus multiple-tablet regimens in the treatment of HIV infection – A questionnaire-based survey on patients satisfaction. *HIV & AIDS Review*. 2014;13(3):95-9.
- [182] Astuti N, Maggiolo F. Single-Tablet Regimens in HIV Therapy. *Infect Dis Ther*. 2014 Jun;3(1):1-17.
- [183] Hatano H, Lampiris H, Fransen S, Gupta S, Huang W, Hoh R, et al. Evolution of integrase resistance during failure of integrase inhibitor-based antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Aug;54(4):389-93.
- [184] Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, Kovacs CM, Steigbigel RT, Cooper DA, et al. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Dec 15;43(5):509-15.
- [185] Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, McCurdy L, Song I, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS*. 2011 Sep 10;25(14):1737-45.
- [186] Wainberg MA, Han YS, Mesplede T. Might dolutegravir be part of a functional cure for HIV? *Can J Microbiol*. 2016 May;62(5):375-82.
- [187] Lee WA, He GX, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 May;49(5):1898-906.
- [188] Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Aug 1;63(4):449-55.

- [189] Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2015 Jun 27;385(9987):2606-15.
- [190] Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 Sep 1;67(1):52-8.
- [191] Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *The lancet HIV*. 2016 Apr;3(4):e158-65.
- [192] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 38. 26. September 2016.
- [193] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 39. 28. September 2017.
- [194] Robert Koch-Institut. SURVSTAT@RKI 2.0 – HIV-Inzidenz bei Kindern in Deutschland. 2022. URL: <https://survstat.rki.de/> (aufgerufen am: 9. August 2022).
- [195] Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D, et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009). Eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. 5. Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress. PW50. Hannover. 2011.
- [196] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid. 16. März 2018.
- [197] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet: HIV bei jugendlichen Patienten 12 bis <18 Jahre). 3. Mai 2018.
- [198] Gilead Sciences GmbH. Herleitung der Zielpopulation für ECFTAF. 2022.
- [199] Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* Nr. 28. 18. Juli 2016.
- [200] Zu Knyphausen F, Scheufele R, Kücherer C, Jansen K, Somogyi S, Dupke S, et al. First line treatment response in patients with transmitted HIV drug resistance and well defined time point of HIV infection: updated results from the German HIV-1 seroconverter study. *PLoS One*. 2014;9(5):e95956.
- [201] Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients: Final 5-Year Results From STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 May 1;63(1):77-85.
- [202] Margot N, Ram R, Abram M, Haubrich R, Callebaut C. Antiviral Activity of Tenofovir Alafenamide against HIV-1 with Thymidine Analog-Associated Mutations and M184V. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Mar 24;64(4).
- [203] Charpentier C, Lambert-Niclot S, Visseaux B, Morand-Joubert L, Storto A, Larrouy L, et al. Evolution of the K65R, K103N and M184V/I reverse transcriptase mutations in HIV-1-infected patients experiencing virological failure between 2005 and 2010. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2013 Oct;68(10):2197-8.

- [204] Miller MD, Haddad M, Su C, Gibbs C, McColl DJ, Guyer B. Trends in HIV-1 reverse transcriptase resistance-associated mutations and antiretroviral prescription data from 2003-2010. *Antivir Ther.* 2012;17(6):993-9.
- [205] Reinheimer C, Wesner A, Keppler OT, Doerr HW, Herrmann E, Sturmer M, et al. Prevalence of K65R in patients treated with tenofovir disoproxil fumarate: recommendations based on the Frankfurt HIV Cohort Study Resistance Database (FHCS-RD). *Medical microbiology and immunology.* 2016 Jan 8.
- [206] Margot N, Cox S, Das M, McCallister S, Miller MD, Callebaut C. Rare emergence of drug resistance in HIV-1 treatment-naive patients receiving elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide for 144 weeks. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology.* 2018 Jun;103:37-42.
- [207] Scherrer AU, von Wyl V, Yang WL, Kouyos RD, Boni J, Yerly S, et al. Emergence of Acquired HIV-1 Drug Resistance Almost Stopped in Switzerland: A 15-Year Prospective Cohort Analysis. *Clin Infect Dis.* 2016 May 15;62(10):1310-7.
- [208] Ryom L, Mocroft A., Kirk O, Ross M, Reiss P, El-Sadr W, et al. Predictors of Advanced Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in HIV-Positive Persons in D:A:D. Poster No. 810. CROI 2013.
- [209] Holman R, Gras L, de Wolf F. The prevalence of moderately and severely reduced estimated glomerular filtration rate and kidney failure in HIV positive patients living in the Netherlands. Abstract number 44. Netherlands Conference on HIV Pathogenesis, Epidemiology, Prevention and Treatment (NCHIV). 2011.
- [210] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – KF22Bund. Stand: Juni 2022.
- [211] Statistisches Bundesamt. 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Altersaufbau für 2021. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (G2L2W2). 2022. URL: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2021&v=2&o=2015> (aufgerufen am: 9. August 2022).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

Therapieabbrüche sind in den Tabellen Tabelle 3-14 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	1x täglich 1 Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dolutegravir+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Dolutegravir: 1x täglich 5-6 dispergierbare Tabletten zu je 5 mg oral Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>a</sup> Lamivudin: 1x täglich 1 Filmtablette oder 2x täglich $\frac{1}{2}$ Filmtablette oral bzw. $\frac{1}{2}$ Filmtablette morgens und 1 Filmtablette abends oder 1x täglich 1 $\frac{1}{2}$ Filmtablett zu je 150 mg oral <sup>b</sup>	Kontinuierlich	365
Dolutegravir+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Dolutegravir: 1x täglich 5-6 dispergierbare Tabletten zu je 5 mg oral Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>a</sup> Emtricitabin: 1x täglich 6 mg/kg oral	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Lopinavir/r+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Lopinavir: 2x täglich 1,75-2,75 mL Lösung oral <sup>c</sup>  Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>a</sup>  Lamivudin: 1x täglich 1 Filmtablette oder 2x täglich $\frac{1}{2}$ Filmtablette oral bzw. $\frac{1}{2}$ Filmtablette morgens und 1 Filmtablette abends oder 1x täglich 1 $\frac{1}{2}$ Filmtabletten zu je 150 mg oral <sup>b</sup>	Kontinuierlich	365
Lopinavir/r+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Lopinavir: 2x täglich 1,75-2,75 mL Lösung oral <sup>c</sup>  Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>a</sup>  Emtricitabin: 1x täglich 6 mg/kg oral	Kontinuierlich	365
Raltegravir+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Raltegravir: 2x täglich 1-1,5 Kautabletten (100 mg) oral <sup>d</sup>  Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>a</sup>  Lamivudin: 1x täglich 1 Filmtablette oder 2x täglich $\frac{1}{2}$ Filmtablette oral bzw. $\frac{1}{2}$ Filmtablette morgens und 1 Filmtablette abends oder 1x täglich 1 $\frac{1}{2}$ Filmtabletten zu je 150 mg oral <sup>b</sup>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Raltegravir+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Raltegravir: 2x täglich 1-1,5 Kautabletten (100 mg) oral <sup>d</sup> Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>a</sup> Emtricitabin: 1x täglich 6 mg/kg oral	Kontinuierlich	365
Nevirapin+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Nevirapin: 2x täglich 150 mg/m <sup>2</sup> oral <sup>c</sup> Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>a</sup> Lamivudin: 1x täglich 1 Filmtablette oder 2x täglich $\frac{1}{2}$ Filmtablette oral bzw. $\frac{1}{2}$ Filmtablette morgens und 1 Filmtablette abends oder 1x täglich $1\frac{1}{2}$ Filmtabletten zu je 150 mg oral <sup>b</sup>	Kontinuierlich	365
Nevirapin+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Nevirapin: 2x täglich 150 mg/m <sup>2</sup> oral <sup>c</sup> Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>a</sup> Emtricitabin: 1x täglich 6 mg/kg oral	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Atazanavir/r+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Atazanavir: 1x täglich 200-250 mg oral Ritonavir: 1x täglich 80 mg oral Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>a</sup> Lamivudin: 1x täglich 1 Filmtablette oder 2x täglich $\frac{1}{2}$ Filmtablette oral bzw. $\frac{1}{2}$ Filmtablette morgens und 1 Filmtablette abends oder 1x täglich 1 $\frac{1}{2}$ Filmtabletten zu je 150 mg oral <sup>b</sup>	Kontinuierlich	365
Atazanavir/r+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Atazanavir: 1x täglich 200-250 mg oral Ritonavir: 1x täglich 80 mg oral Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>a</sup> Emtricitabin: 1x täglich 6 mg/kg oral	Kontinuierlich	365
Darunavir/r <sup>f</sup> + Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 3 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 15$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Darunavir: 1x täglich 600 mg oral Ritonavir: 1x täglich 100 mg oral Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>a</sup> Lamivudin: 1x täglich 1 Filmtablette oder 2x täglich $\frac{1}{2}$ Filmtablette oral bzw. $\frac{1}{2}$ Filmtablette morgens und 1 Filmtablette abends oder 1x täglich 1 $\frac{1}{2}$ Filmtabletten zu je 150 mg oral <sup>b</sup>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Darunavir/r <sup>f</sup> + Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 3 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥15 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Darunavir: 1x täglich 600 mg oral Ritonavir: 1x täglich 100 mg oral Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>a</sup> Emtricitabin: 1x täglich 6 mg/kg oral	Kontinuierlich	365
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Einmal täglich eine Filmtablette oral (1x365 Tabletten)	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Individuelle antiretrovirale Therapie	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Patientenindividuell unterschiedlich		
<p>a: Für Kinder mit einem Körpergewicht von ≥14 kg entspricht die tägliche gewichtsbasierte Gabe der Abacavir-Lösung zum Einnehmen der wirtschaftlichsten Alternative. Für Kinder mit einem Körpergewicht &lt;25 kg entspricht die tägliche Gabe von 450 mg Abacavir in Form von Filmtabletten der wirtschaftlichsten Alternative [1, 2].</p> <p>b: Alternativ zu einer einmal täglichen Einnahme einer 150 mg bis 225 mg Lamivudin als Filmtablette kann Lamivudin als Lösung zum Einnehmen in einer Dosierung von 5 mg/kg zweimal täglich oder 10 mg/kg einmal täglich verabreicht werden [3, 4]. Bei der hier dargestellten Option handelt es sich um die wirtschaftlichste Alternative.</p> <p>c: Alternativ zu einer zweimal täglichen gewichtsbasierten Gabe der Lösung zum Einnehmen können Kinder mit einem Körpergewicht ab 15 kg gemäß Fachinformation zweimal täglich zwei Filmtabletten mit einer Dosierung von 100 mg/25 mg einnehmen. Bei der hier dargestellten Option handelt es sich um die wirtschaftlichste Alternative [5, 6].</p> <p>d: Kinder ab Geburt, die mindestens 11 kg wiegen, erhalten Raltegravir Kautabletten in einer gewichtsabhängigen Dosierung. Da die Zielpopulation ausschließlich Kinder mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis &lt;25 kg umfasst, beziehen sich die Angaben dieser Tabelle ausschließlich auf die Angaben der Fachinformation von Raltegravir 25/100 mg Kautabletten. Auf die Darstellung von Raltegravir 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird verzichtet, da Kinder ab einem Gewicht von mindestens 11 kg beide Darreichungsformen erhalten können und diese zu einem identischen Preis verfügbar sind (Stand Lauer-Taxe: 1. August 2022) [7, 8].</p> <p>e: Im 1. Jahr ist eine Einleitung der Therapie notwendig, bestehend aus einer 14-tägigen Einleitungsphase, in der einmal täglich 150 mg/m<sup>2</sup> verabreicht werden [9].</p> <p>f: Darunavir sollte gemäß Fachinformation nur an Patienten ab 3 Jahren und mit mindestens 15 kg Körpergewicht verabreicht werden. Somit steht Darunavir nicht für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet als zugelassene Therapieoption zur Verfügung [10].</p> <p>/r=Geboostert mit Ritonavir, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>				

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

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

Die Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit einer antiretroviralen Therapie findet kontinuierlich und lebenslang statt [11, 12].

Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [1-9, 13-20].

Zur vereinfachten Bestimmung der Dosierung für gewichtsabhängige Arzneimittel (ABC, 3TC, FTC, DTG, LPV/r, RAL, NVP, ATV, und DRV) im Rahmen der (individuellen) antiretroviralen Therapie wird für alle Berechnungen in Abschnitt 3.3 von den Gewichtsgrenzen gemäß Zulassung oder von den durchschnittlichen Körpermaßen eines Patienten gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes in Abhängigkeit des Alters ausgegangen [21]. Das durchschnittliche Körpergewicht bzw. die durchschnittliche Körpergröße eines 2-Jährigen bzw. 5 bis <6-Jährigen lag im Jahr 2017 bei 93 cm bzw. 115 cm und 14,1 kg bzw. 20,8 kg [21]. Daraus ergibt sich bei Berechnung auf Basis der Mosteller-Formel, die auch in den entsprechenden Fachinformationen herangezogen wird [5, 6, 9], eine durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) für einen 2-Jährigen von 0,60 m<sup>2</sup> sowie von 0,82 m<sup>2</sup> für einen Patienten von 5 bis <6 Jahren.

ABC, 3TC, FTC, DTG, LPV/r, RAL, NVP, ATV und DRV werden in Abhängigkeit des Körpergewichts oder der KOF dosiert:

- Kinder ab einem Alter von einem Jahr und mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg bis <25 kg nehmen 8 mg/kg ABC-Lösung zum Einnehmen zweimal täglich oder 16 mg/kg ABC-Lösung zum Einnehmen einmal täglich bis zu einer Tageshöchstdosis von 600 mg (30 mL) [1].
- Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg bis <20 kg nehmen 150 mg 3TC-Filmtabletten als zweimal tägliche Dosis (eine halbe 150 mg-Tablette morgens und abends) oder als einmal tägliche Dosis (eine 150 mg-Tablette) ein. Kinder mit einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg bis <25 kg nehmen 225 mg 3TC-Filmtabletten als zweimal tägliche Dosis (eine halbe 150 mg-Tablette morgens, eine ganze 150 mg-Tablette abends) oder als einmal tägliche Dosis (eineinhalb 150 mg-Tabletten) ein [4].
- Kinder ab 4 Monaten mit einem Körpergewicht <33 kg nehmen 6 mg/kg (bis maximal 240 mg) FTC-Lösung zum Einnehmen einmal [15] täglich.
- Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg bis <20 kg nehmen 25 mg DTG einmal täglich (fünf dispergierbare Tabletten zu je 5 mg); Kinder mit einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg nehmen 30 mg DTG einmal täglich (sechs dispergierbare Tabletten zu je 5 mg). Alternativ kann die entsprechende Dosis auf zwei Einnahmen, jeweils morgens und abends, verteilt werden [20].

- Kinder im Alter >6 Monate mit einem Körpergewicht von >10 kg bis <15 kg erhalten 280/70 mg, respektive 3,5 mL LPV/r-Lösung zum Einnehmen, verabreicht als zweimal tägliche Dosis je 140/35 mg LPV/r, respektive 1,75 mL. Kinder mit einem Körpergewicht von >20 kg bis <25 kg erhalten 440/110 mg, respektive 5,5 mL LPV/r-Lösung zum Einnehmen, verabreicht als zweimal tägliche Dosis je 220/55 mg LPV/r, respektive 2,75 mL [6].
- Kinder ab 4 Wochen mit einem Körpergewicht von 14 kg bis <20 kg nehmen 200 mg RAL-Kautabletten als zweimal tägliche Dosis von 100 mg (jeweils eine 100 mg-Kautablette). Bei einem Körpergewicht von 20 kg bis <25 kg nehmen Kinder 300 mg RAL-Kautabletten als zweimal tägliche Dosis von 150 mg (jeweils eineinhalb 100 mg-Kautabletten) [7].
- Kinder aller Altersgruppen nehmen 150 mg/m<sup>2</sup> NVP zweimal täglich, als Suspension zum Einnehmen (50 mg NVP pro 5 mL Suspension). Bei Kindern mit einer KOF von 0,58 m<sup>2</sup> bis 0,75 m<sup>2</sup> entsprechen 150 mg/m<sup>2</sup> NVP 10 mL Suspension und mit einer KOF von 0,75 m<sup>2</sup> bis 0,92 m<sup>2</sup> 12,5 mL Suspension. Im 1. Behandlungsjahr ist eine 14-tägige Einleitungsphase mit 150 mg/m<sup>2</sup> NVP einmal täglich notwendig [9].
- Kinder ab 3 Monate mit einem Körpergewicht ≥5 kg bis <15 kg nehmen 200 mg ATV Pulver zum Einnehmen (4 Beutel zu je 50 mg) einmal täglich in Kombination mit 80 mg RTV als Suspension. Kinder mit einem Körpergewicht ≥15 kg bis <35 kg nehmen 250 mg ATV Pulver zum Einnehmen (5 Beutel zu je 50 mg) einmal täglich in Kombination mit 80 mg RTV als Suspension [13, 14].
- Kinder ab 3 Jahren mit einem Körpergewicht ≥15 kg bis <30 kg nehmen 600 mg DRV als Tabletten einmal täglich in Kombination mit 100 mg RTV als Tabletten [10, 22].

Entsprechend der Vorgehensweise des G-BA soll eine Spanne für die Therapiekosten dargestellt werden, die die beispielhafte Darstellung einer kostengünstigen und einer kostenintensiven Therapie umfasst. Demzufolge werden für die Teilpopulation der Kinder ab 2 bis <6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg bis <25 kg die Jahrestherapiekosten sowohl für einen Patienten mit 14 kg als auch für einen Patienten mit <25 kg Körpergewicht berechnet und als Kostenspanne dargestellt. Für die nicht-vorbehandelte Teilpopulation werden die folgenden Kombinationen der zVT abgebildet und jeweils die gewichtsabhängige Unter- und Obergrenze dargestellt:

- DTG in Kombination mit ABC+3TC oder ABC+FTC
- RAL in Kombination mit ABC+3TC oder ABC+FTC
- NVP in Kombination mit ABC+3TC oder ABC+FTC
- LPV/r in Kombination mit ABC+3TC oder ABC+FTC
- ATV/r in Kombination mit ABC+3TC oder ABC+FTC
- DRV/r in Kombination mit ABC+3TC oder ABC+FTC

Da die zVT für EVG/COBI/FTC/TAF bei antiretroviral vorbehandelten Patienten aus einer patientenindividuellen antiretroviralen Therapie besteht und somit verschiedene mögliche Varianten an Kombinationstherapien umfasst, kann keine einzelne Therapie beschrieben werden. Entsprechend dem Vorgehen des G-BA wird demnach eine Auswahl an Kombinationstherapien getroffen und eine Spanne aus einer kostengünstigen und einer kostenintensiven Therapie gebildet [23]. Entsprechend des Vorgehens des G-BA im Hinblick auf die Substanzspezifizierung [24, 25] werden auch hier ausschließlich Dreifachtherapien aus NRTI-Backbone und Kombinationspartner (Tabelle 3-15) dargestellt. Der Vorgehensweise des G-BA folgend, wird hierzu sowohl das kostengünstigste als auch das teuerste Regime aller zugelassenen und auf dem deutschen Markt verfügbaren Arzneimittel (Tabelle 3-6) für die oben genannten Gewichtsklassen abgebildet. Für die vorbehandelten Teilpopulationen unterscheiden sich die Unter- und Obergrenze der Kosten der jeweiligen Regime je nach Körpergewicht, so dass eine Kostenspanne gebildet wird.

Für antiretroviral vorbehandelte Kinder (im Alter von 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion ergibt sich die Untergrenze der Spanne aus der Kombination der NRTI-Backbones ABC+3TC bzw. ABC+FTC mit dem dritten Partner EFV aus der Substanzklasse der NNRTI, die Obergrenze aus der Kombination der NRTI-Backbones ABC+3TC bzw. ABC+FTC mit dem dritten Partner DTG aus der Klasse der INI.

Tabelle 3-15: Umstellung antiretroviral vorbehandelter Patienten – beispielhafte Auswahl<sup>a</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Efavirenz+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Efavirenz: 1x täglich 1 Hartkapsel mit 200 mg bzw. 3 Hartkapseln mit 100 mg oral  Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>b</sup>  Lamivudin: 1x täglich 1 Filmtablette oder 2x täglich $\frac{1}{2}$ Filmtablette oral bzw. $\frac{1}{2}$ Filmtablette morgens und 1 Filmtablette abends oder 1x täglich 1 $\frac{1}{2}$ Filmtablette zu je 150 mg oral <sup>c</sup>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Efavirenz+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Efavirenz: 1x täglich 1 Hartkapsel mit 200 mg bzw. 3 Hartkapseln mit 100 mg oral Abacavir: 1x täglich 16 mg/kg oder 2x täglich 8 mg/kg oral bzw. 450 mg oral <sup>b</sup> Emtricitabin: 1x täglich 6 mg/kg oral	Kontinuierlich	365
Dolutegravir+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Dolutegravir: 1x täglich 5-6 dispergierbare Tabletten zu je 5 mg oral Abacavir: 1x täglich 300 mg oder 450 mg oral <sup>d</sup> Lamivudin: 2x täglich 5 mg/kg oder 1x täglich 10 mg/kg oral <sup>c</sup>	Kontinuierlich	365
Dolutegravir+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Dolutegravir: 1x täglich 5-6 dispergierbare Tabletten zu je 5 mg oral Abacavir: 1x täglich 300 mg oder 450 mg oral <sup>d</sup> Emtricitabin: 1x täglich 6 mg/kg oral	Kontinuierlich	365

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Beispielhafte Darstellung eines jeweils kostengünstigen und eines kostenintensiven Regimes für Patienten mit einem Körpergewicht  $\geq 14$  kg bis <25 kg als Unter- und Obergrenze der Preisspanne.

b: Für Kinder mit einem Körpergewicht von  $\geq 14$  kg entspricht die tägliche gewichtsbasierte Gabe der Abacavir-Lösung zum Einnehmen der wirtschaftlichsten Alternative. Für Kinder mit einem Körpergewicht <25 kg entspricht die tägliche Gabe von 450 mg Abacavir in Form von Filmtabletten der wirtschaftlichsten Alternative [1, 2].

c: Alternativ zu einer einmal täglichen Einnahme einer 150 mg bis 225 mg Lamivudin als Filmtablette kann Lamivudin als Lösung zum Einnehmen in einer Dosierung von 5 mg/kg zweimal täglich oder 10 mg/kg einmal täglich verabreicht werden [3, 4]. Bei der hier dargestellten Option handelt es sich um die wirtschaftlichste Alternative.

d: Die einmal tägliche Einnahme von 300 mg (Körpergewicht  $\geq 14$  kg) bzw. 450 mg (Körpergewicht <25 kg) Abacavir in Form von Filmtabletten entspricht dem kostenintensivsten Regime [1, 2].

e: Die Gabe von Lamivudin als Lösung zum Einnehmen in einer Dosierung von 5 mg/kg zweimal täglich oder 10 mg/kg einmal täglich entspricht dem kostenintensivsten Regime [3, 4].

HIV=Humanes Immundefizienzvirus

EFV und DTG werden in Abhängigkeit des Körpergewichts dosiert:

- Kinder mit einem Körpergewicht von 7,5 kg bis <15 kg nehmen einmal täglich 200 mg EFV (eine 200 mg-Kapsel) und Kinder mit einem Körpergewicht von 20 kg bis <25 kg 300 mg EFV (drei 100 mg-Kapseln) [26].
- Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg bis <20 kg nehmen 25 mg DTG einmal täglich (fünf dispergierbare Tabletten zu je 5 mg); Kinder mit einem Körpergewicht von  $\geq 20$  kg nehmen 30 mg DTG einmal täglich (sechs dispergierbare Tabletten zu je 5 mg). Alternativ kann die entsprechende Dosis auf zwei Einnahmen, jeweils morgens und abends, verteilt werden [20].

Die Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit einer antiretroviralen Therapie findet kontinuierlich und lebenslang statt [11, 12].

Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlung pro Patient pro Jahr und zur Behandlungsdauer je Behandlung wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [1-4, 15, 17, 19, 20, 26].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dolutegravir+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Dolutegravir+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Lopinavir/r+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Lopinavir/r+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Raltegravir+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Raltegravir+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Nevirapin+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Nevirapin+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Atazanavir/r+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Atazanavir/r+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Darunavir/r <sup>3</sup> + Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 3 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 15$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Darunavir/r <sup>3</sup> + Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 3 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 15$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Individuelle antiretrovirale Therapie	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Kontinuierlich	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Darunavir sollte gemäß Fachinformation nur an Patienten ab 3 Jahren und mit mindestens 15 kg Körpergewicht verabreicht werden. Somit steht Darunavir nicht für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet als zugelassene Therapieoption zur Verfügung [10].</p> <p>/r=Geboostert mit Ritonavir, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>			

Die Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit einer antiretroviralen Therapie findet kontinuierlich und lebenslang statt [11, 12].

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	90 mg+ 90 mg+ 120 mg+ 6 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Elvitegravir: 0,09 g x 365 Tage = 32,85 g/Jahr Cobicistat: 0,09 g x 365 Tage = 32,85 g/Jahr Emtricitabin: 0,12 g x 365 Tage = 43,8 g/Jahr Tenofoviralfenamid: 0,006 g x 365 Tage = 2,19 g/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dolutegravir+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	25 mg bzw. 30 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 150 mg bzw. 225 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Dolutegravir: 0,025 g bzw. 0,03 g x 365 Tage = 9,125 g/Jahr bzw. 10,95 g/Jahr Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Lamivudin: 0,15 g bzw. 0,225 g x 365 Tage = 54,75 g/Jahr bzw. 82,125 g/Jahr
Dolutegravir+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	25 mg bzw. 30 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 84 mg bzw. 144 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Dolutegravir: 0,025 g bzw. 0,03 g x 365 Tage = 9,125 g/Jahr bzw. 10,95 g/Jahr Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Emtricitabin: 0,084 g bzw. 0,144 g x 365 Tage = 30,66 g/Jahr bzw. 52,56 g/Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Lopinavir/r+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	280 mg bzw. 440 mg+ 70 mg bzw. 110 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 150 mg bzw. 225 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Lopinavir: 0,28 g bzw. 0,44 g x 365 Tage = 102,2 g/Jahr bzw. 160,6 g/Jahr Ritonavir: 0,07 g bzw. 0,11 g x 365 Tage = 25,55 g/Jahr bzw. 40,15 g/Jahr Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Lamivudin: 0,15 g bzw. 0,225 g x 365 Tage = 54,75 g/Jahr bzw. 82,125 g/Jahr
Lopinavir/r+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	280 mg bzw. 440 mg+ 70 mg bzw. 110 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 84 mg bzw. 144 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Lopinavir: 0,28 g bzw. 0,44 g x 365 Tage = 102,2 g/Jahr bzw. 160,6 g/Jahr Ritonavir: 0,07 g bzw. 0,11 g x 365 Tage = 25,55 g/Jahr bzw. 40,15 g/Jahr Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Emtricitabin: 0,084 g bzw. 0,144 g x 365 Tage = 30,66 g/Jahr bzw. 52,56 g/Jahr
Raltegravir+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	200 mg bzw. 300 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 150 mg bzw. 225 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Raltegravir: 0,2 g bzw. 0,3 g x 365 Tage = 73 g/Jahr bzw. 109,5 g/Jahr Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Lamivudin: 0,15 g bzw. 0,225 g x 365 Tage = 54,75 g/Jahr bzw. 82,125 g/Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Raltegravir+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	200 mg bzw. 300 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 84 mg bzw. 144 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Raltegravir: 0,2 g bzw. 0,3 g x 365 Tage = 73 g/Jahr bzw. 109,5 g/Jahr Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Emtricitabin: 0,084 g bzw. 0,144 g x 365 Tage = 30,66 g/Jahr bzw. 52,56 g/Jahr
Nevirapin+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	200 mg bzw. 250 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 150 mg bzw. 225 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Nevirapin: 0,2 g bzw. 0,25 g x 365 Tage = 73,0 g/Jahr bzw. 91,25 g/Jahr <sup>a</sup> Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Lamivudin: 0,15 g bzw. 0,225 g x 365 Tage = 54,75 g/Jahr bzw. 82,125 g/Jahr
Nevirapin+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	200 mg bzw. 250 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 84 mg bzw. 144 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Nevirapin: 0,2 g bzw. 0,25 g x 365 Tage = 73,0 g/Jahr bzw. 91,25 g/Jahr <sup>a</sup> Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Emtricitabin: 0,084 g bzw. 0,144 g x 365 Tage = 30,66 g/Jahr bzw. 52,56 g/Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Atazanavir/r+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	200 mg bzw. 250 mg+ 80 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 150 mg bzw. 225 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Atazanavir: 0,2 g bzw. 0,25 g x 365 Tage = 73 g/Jahr bzw. 91,25 g/Jahr Ritonavir: 0,08 g x 365 Tage = 29,2 g/Jahr Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Lamivudin: 0,15 g bzw. 0,225 g x 365 Tage = 54,75 g/Jahr bzw. 82,125 g/Jahr
Atazanavir/r+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	200 mg bzw. 250 mg+ 80 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 84 mg bzw. 144 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Atazanavir: 0,2 g bzw. 0,25 g x 365 Tage = 73 g/Jahr bzw. 91,25 g/Jahr Ritonavir: 0,08 g x 365 Tage = 29,2 g/Jahr Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Emtricitabin: 0,084 g bzw. 0,144 g x 365 Tage = 30,66 g/Jahr bzw. 52,56 g/Jahr
Darunavir/r <sup>b</sup> + Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 3 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 15$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	600 mg+ 100 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 150 mg bzw. 225 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Darunavir: 0,6 g x 365 Tage = 219 g/Jahr Ritonavir: 0,1 g x 365 Tage = 36,5 g/Jahr Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Lamivudin: 0,15 g bzw. 0,225 g x 365 Tage = 54,75 g/Jahr bzw. 82,125 g/Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Darunavir/r <sup>b</sup> + Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 3 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 15$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	600 mg+ 100 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 84 mg bzw. 144 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Darunavir: 0,6 g x 365 Tage = 219 g/Jahr Ritonavir: 0,1 g x 365 Tage = 36,5 g/Jahr Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Emtricitabin: 0,084 g bzw. 0,144 g x 365 Tage = 30,66 g/Jahr bzw. 52,56 g/Jahr
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	90 mg+ 90 mg+ 120 mg+ 6 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Elvitegravir: 0,09 g x 365 Tage = 32,85 g/Jahr Cobicistat: 0,09 g x 365 Tage = 32,85 g/Jahr Emtricitabin: 0,12 g x 365 Tage = 43,8 g/Jahr Tenofovirafenamid: 0,006 g x 365 Tage = 2,19 g/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der Spanne <sup>c</sup>				
Efavirenz+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	200 mg bzw. 300 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 150 mg bzw. 225 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Efavirenz: 0,2 g bzw. 0,3 g x 365 Tage = 73 g/Jahr bzw. 109,5 g/Jahr Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Lamivudin: 0,15 g bzw. 0,225 g x 365 Tage = 54,75 g/Jahr bzw. 82,125 g/Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Efavirenz+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	200 mg bzw. 300 mg+ 224 mg bzw. 450 mg+ 84 mg bzw. 144 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Efavirenz: 0,2 g bzw. 0,3 g x 365 Tage = 73 g/Jahr bzw. 109,5 g/Jahr Abacavir: 0,224 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 81,76 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Emtricitabin: 0,084 g bzw. 0,144 g x 365 Tage = 30,66 g/Jahr bzw. 52,56 g/Jahr
Dolutegravir+ Abacavir+ Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	25 mg bzw. 30 mg+ 300 mg bzw. 450 mg+ 140 mg bzw. 240 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Dolutegravir: 0,025 g bzw. 0,03 mg x 365 Tage = 9,125 g/Jahr bzw. 10,95 g/Jahr Abacavir: 0,3 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 109,5 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Lamivudin: 0,14 g bzw. 0,24 g x 365 Tage = 51,1 g/Jahr bzw. 87,6 g/Jahr
Dolutegravir+ Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	365	25 mg bzw. 30 mg+ 300 mg bzw. 450 mg+ 84 mg bzw. 144 mg	365 Tabletten bzw. Gaben/Jahr mit: Dolutegravir: 0,025 g bzw. 0,03 mg x 365 Tage = 9,125 g/Jahr bzw. 10,95 g/Jahr Abacavir: 0,3 g bzw. 0,45 g x 365 Tage = 109,5 g/Jahr bzw. 164,25 g/Jahr Emtricitabin: 0,084 g bzw. 0,144 g x 365 Tage = 30,66 g/Jahr bzw. 52,56 g/Jahr
<p>a: Im 1. Jahr ist eine Einleitung der Therapie notwendig, bestehend aus einer 14-tägigen Einleitungsphase, in der einmal täglich 150 mg/m<sup>2</sup> verabreicht werden [9]. Im 1. Jahr ergibt sich somit ein Verbrauch von 71,6 g/Jahr bzw. 89,5 g/Jahr für Nevirapin.</p> <p>b: Darunavir sollte gemäß Fachinformation nur an Patienten ab 3 Jahren und mit mindestens 15 kg Körpergewicht verabreicht werden. Somit steht Darunavir nicht für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet als zugelassene Therapieoption zur Verfügung [10].</p> <p>c: Beispielhafte Darstellung eines jeweils kostengünstigen und eines kostenintensiven Regimes für Patienten mit einem Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg bis &lt;25 kg als Unter- und Obergrenze der Preisspanne.</p> <p>/r=Geboostert mit Ritonavir, HIV=Humanes Immundefizienzvirus</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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 EVG/COBI/FTC/TAF und der zVT wurden der jeweiligen Fachinformation entnommen [1-3, 6, 7, 9, 13-20, 26, 27].

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

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid	1-Monatspackung: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Genvoya 90/90/120/6 mg Filmtabletten 30 Stück): 924,75 €	(Rabatte: 1,77 €+50,58 €)  872,40 €
	3-Monatspackung: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Genvoya 90/90/120/6 mg Filmtabletten 3x30 Stück): 2.714,32 €	(Rabatte: 1,77 €+151,73 €)  2.560,82 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Dolutegravir	TIVICAY 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 60 Stück: 145,37 €	(Rabatte: 1,77 €) 143,60 €
Lopinavir	KALETRA 80 mg+20 mg/mL Lösung zum Einnehmen, 2x60 mL: 337,95 €	(Rabatte: 1,77 €+15,50 €+25,84 €) 294,84 €
	KALETRA 80 mg+20 mg/mL Lösung zum Einnehmen, 5x60 mL: 827,97 €	(Rabatte: 1,77 €+38,76 €+64,60 €) 722,84 €
Raltegravir	ISENTRESS 100 mg Kautabletten, 60 Stück: 229,75 €	(Rabatte: 1,77 €+12,10 €) 215,88 €
Nevirapin	VIRAMUNE 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen, 240 mL: 116,18 €	(Rabatte: 1,77 €+5,81 €) 108,60 €
Atazanavir	REYATAZ 50 mg Pulver zum Einnehmen, 30 Stück: 163,91 €	(Rabatte: 1,77 €+8,45 €) 153,69 €
Darunavir	DARUNAVIR HEXAL 600 mg Filmtabletten, 180 Stück: FB: 1.595,93 € <sup>b</sup>	(Rabatte: 1,77 €) 1.594,16 €
Ritonavir	NORVIR 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 30 Stück: 64,97 €	(Rabatte: 1,77 €+2,55 €+4,25 €) 56,40 €
	RITONAVIR Mylan 100 mg Filmtabletten, 90 Stück: 112,57 €	(Rabatte: 1,77 €+4,81 €) 105,99 €
Efavirenz	SUSTIVA 100 mg Hartkapseln, 30 Stück 85,75 €	(Rabatte: 1,77 €+4,12 €+1,68 €) 78,18 €
	SUSTIVA 200 mg Hartkapseln, 90 Stück 458,10 €	(Rabatte: 1,77 €+24,74 €) 431,59 €
Abacavir	ZIAGEN Lösung zum Einnehmen 20 mg/mL, 240 mL: 126,09 €	(Rabatte: 1,77 €+5,45 €+9,08 €) 109,79 €
	ZIAGEN 300 mg Filmtabletten, 60 Stück: 485,84 €	(Rabatte: 1,77 €+22,52 €+37,54 €+4,12 €) 419,89 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>a</sup>
	ABACAVIR HEXAL 300 mg Filmtabletten, 180 Stück: 1.107,33 €	(Rabatte: 1,77 €+52,01 €)  1.053,55 €
Lamivudin	LAMIVUDIN Teva Pharma B.V. 150 mg Filmtabletten, 80 Stück: FB: 319,52 € <sup>b</sup>	(Rabatte: 1,77 €)  317,75 €
	EPIVIR 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen, 240 mL: 85,68 €	(Rabatte: 1,77 €+3,53 €+5,89 €)  74,49 €
Emtricitabin	EMTRIVA 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen, 170 mL: 92,69 €	(Rabatte: 1,77 €+4,51 €)  86,41 €
<p>a: Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.</p> <p>b: Es gilt ein Festbetrag. Zugrunde gelegt wird hier jeweils der Festbetrag, bei patentfreien Arzneimitteln unter Abzug des Generika-Rabattes von 10%, sofern dieser bei einem der verfügbaren Arzneimittel tatsächlich anfällt.</p> <p>GKV=Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben in Tabelle 3-18 beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauer-Taxe mit dem Stand vom 1. August 2022 ([www.lauer-fischer.de](http://www.lauer-fischer.de)) [28]. Die jeweiligen Abschläge wurden ebenfalls den Einträgen in der Lauer-Taxe entnommen.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient*

*erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dolutegravir+Abacavir+Lamivudin bzw. Dolutegravir+Abacavir+Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-	-
Lopinavir/r+Abacavir+Lamivudin bzw. Lopinavir/r+Abacavir+Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-	-
Raltegravir+Abacavir+Lamivudin bzw. Raltegravir+Abacavir+Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-	-

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Nevirapin+Abacavir+Lamivudin bzw. Nevirapin+Abacavir+Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-	-
Atazanavir/r+Abacavir+Lamivudin bzw. Atazanavir/r+Abacavir+Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-	-
Darunavir/r <sup>b</sup> +Abacavir+Lamivudin bzw. Darunavir/r <sup>b</sup> +Abacavir+Emtricitabin	Kinder (ab 3 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 15$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-	-
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der Spanne <sup>c</sup>				
Efavirenz+Abacavir+Lamivudin bzw. Efavirenz+Abacavir+Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-	-
Dolutegravir+Abacavir+Lamivudin bzw. Dolutegravir+Abacavir+Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-	-

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
<p>a: Vor dem Einleiten der Therapie mit Abacavir ist die Dokumentation des HLA-B*5701-Status notwendig. In den Folgejahren entfällt diese Leistung [1, 2].</p> <p>b: Darunavir sollte gemäß Fachinformation nur an Patienten ab 3 Jahren und mit mindestens 15 kg Körpergewicht verabreicht werden. Somit steht Darunavir nicht für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet als zugelassene Therapieoption zur Verfügung [10].</p> <p>c: Beispielhafte Darstellung eines jeweils kostengünstigen und eines kostenintensiven Regimes für Patienten mit einem Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg bis <math>&lt; 25</math> kg als Unter- und Obergrenze der Preisspanne.</p> <p>/r=Geboostert mit Ritonavir, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HLA=Humanes Leukozytenantigen</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

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

In Deutschland sind bei rund 9-11% der Patienten vor Beginn der ersten Therapie resistente HIV-Varianten zu erwarten [12, 29-32]. Aufgrund dieser potenziell vorliegenden Primärresistenzen sollte unabhängig vom gewählten Therapieregime regelhaft und immer vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie ein Resistenztest durchgeführt werden – und zwar unabhängig von Vorgaben in Fachinformationen. Dieses Vorgehen ist Leitlinien-empfohlen und entspricht der gängigen klinischen Praxis [11, 12].

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. Die Dokumentation des HLA-B\*5701-Status ist einmalig vor Einleiten der Therapie notwendig [1, 2]. In den folgenden Jahren entstehen keine weiteren relevanten Kosten.

Darüber hinaus bestehen entsprechend den Fach- und Gebrauchsinformationen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen [1-3, 6, 7, 9, 13-20, 26, 27]. Somit sind hierfür anfallende Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Untersuchung auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels (EBM 32935) <sup>a</sup>	76,70 €
a: Die Dokumentation des HLA-B*5701-Status ist einmalig vor Einleiten der Therapie mit Abacavir notwendig [1, 2]. In den folgenden Jahren entstehen keine weiteren relevanten Kosten. EBM=Einheitlicher Bewertungsmaßstab, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HLA=Humanes Leukozytenantigen	

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

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 (Stand 3. Quartal 2022).

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Dolutegravir+Abacavir+Lamivudin bzw. Dolutegravir+Abacavir+Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-
Lopinavir/r+Abacavir+Lamivudin bzw. Lopinavir/r+Abacavir+Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-

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
Raltegravir+Abacavir+ Lamivudin bzw. Raltegravir+Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-
Nevirapin+Abacavir+ Lamivudin bzw. Nevirapin+Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-
Atazanavir/r+Abacavir+ Lamivudin bzw. Atazanavir/r+Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-
Darunavir/r <sup>b</sup> +Abacavir+ Lamivudin bzw. Darunavir/r <sup>b</sup> +Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 3 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 15$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir-alafenamid	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der Spanne <sup>c</sup>			
Efavirenz+Abacavir+ Lamivudin bzw. Efavirenz+Abacavir+ Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-
Dolutegravir+ Abacavir+Lamivudin bzw. Dolutegravir+ Abacavir+Emtricitabin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	Keine <sup>a</sup>	-
<p>a: Vor dem Einleiten der Therapie mit Abacavir ist die Dokumentation des HLA-B*5701-Status notwendig. Dadurch entstehen Zusatzkosten von 76,70 €. In den Folgejahren entfällt diese Leistung [1, 2].</p> <p>b: Darunavir sollte gemäß Fachinformation nur an Patienten ab 3 Jahren und mit mindestens 15 kg Körpergewicht verabreicht werden. Somit steht Darunavir nicht für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet als zugelassene Therapieoption zur Verfügung [10].</p> <p>c: Beispielhafte Darstellung eines jeweils kostengünstigen und eines kostenintensiven Regimes für Patienten mit einem Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg bis &lt;25 kg als Unter- und Obergrenze der Preisspanne.</p> <p>/r=Geboostert mit Ritonavir, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HLA=Humanes Leukozytenantigen</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu

*bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Antiretroviral nicht-vorbehandelte Teilpopulation</b>					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	10.385,55 €	-	-	10.385,55 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dolutegravir + Abacavir <sup>a</sup> + Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von $\geq 14$ kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	4.367,83 €- 5.241,40 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.449,73 €- 2.174,60 € = <u>7.687,65 €-</u> <u>10.620,55 €</u>	- <sup>b</sup>	-	7.687,65 €- 10.620,55 € <sup>b</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Dolutegravir + Abacavir <sup>a</sup> + Emtricitabin <sup>c</sup>	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	4.367,83 €- 5.241,40 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.558,43 €- 2.671,59 € = <u>7.796,35 €- 11.117,54 €</u>	- <sup>b</sup>	-	7.796,35 €- 11.117,54 € <sup>b</sup>
Lopinavir/r <sup>d</sup> + Abacavir <sup>a</sup> + Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	3.138,82 €- 4.837,00 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.449,73 €- 2.174,60 € = <u>6.458,64 €- 10.216,15 €</u>	- <sup>b</sup>	-	6.458,64 €- 10.216,15 € <sup>b</sup>
Lopinavir/r <sup>d</sup> + Abacavir <sup>a</sup> + Emtricitabin <sup>c</sup>	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	3.138,82 €- 4.837,00 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.558,43 €- 2.671,59 € = <u>6.567,34 €- 10.713,14 €</u>	- <sup>b</sup>	-	6.567,34 €- 10.713,14 € <sup>b</sup>
Raltegravir + Abacavir <sup>a</sup> + Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	2.626,54 €- 3.939,81 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.449,73 €- 2.174,60 € = <u>5.946,36 €- 9.318,96 €</u>	- <sup>b</sup>	-	5.946,36 €- 9.318,96 € <sup>b</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Raltegravir + Abacavir <sup>a</sup> + Emtricitabin <sup>c</sup>	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	2.626,54 €- 3.939,81 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.558,43 €- 2.671,59 € = <u>6.055,06 €- 9.815,95 €</u>	- <sup>b</sup>	-	6.055,06 €- 9.815,95 € <sup>b</sup>
Nevirapin <sup>e, f</sup> + Abacavir <sup>a</sup> + Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	3.303,25 €- 4.129,06 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.449,73 €- 2.174,60 € = <u>6.623,07 €- 9.508,21 €</u>	- <sup>b</sup>	-	6.623,07 €- 9.508,21 € <sup>b</sup>
Nevirapin <sup>e, g</sup> + Abacavir <sup>a</sup> + Emtricitabin <sup>c</sup>	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	3.303,25 €- 4.129,06 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.558,43 €- 2.671,59 € = <u>6.731,77 €- 10.005,20 €</u>	- <sup>b</sup>	-	6.731,77 €- 10.005,20 € <sup>b</sup>
Atazanavir/r + Abacavir <sup>a</sup> + Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	7.479,58 €- 9.349,48 € + 686,20 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.449,73 €- 2.174,60 € = <u>11.485,60 €- 15.414,83 €</u>	- <sup>b</sup>	-	11.485,60 €- 15.414,83 € <sup>b</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Atazanavir/r + Abacavir <sup>a</sup> + Emtricitabin <sup>c</sup>	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	7.479,58 €- 9.349,48 € + 686,20 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.558,43 €- 2.671,59 € = <u>11.594,30 €- 15.911,82 €</u>	- <sup>b</sup>	-	11.594,30 €- 15.911,82 € <sup>b</sup>
Darunavir/r <sup>h</sup> + Abacavir <sup>a</sup> + Lamivudin	Kinder (ab 3 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥15 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	3.232,60 € + 429,85 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.449,73 €- 2.174,60 € = <u>6.982,27 €- 9.041,60 €</u>	- <sup>b</sup>	-	6.982,27 €- 9.041,60 € <sup>b</sup>
Darunavir/r <sup>h</sup> + Abacavir <sup>a</sup> + Emtricitabin <sup>c</sup>	Kinder (ab 3 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥15 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	3.232,60 € + 429,85 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.558,43 €- 2.671,59 € = <u>7.090,97 €- 9.538,59 €</u>	- <sup>b</sup>	-	7.090,97 €- 9.538,59 € <sup>b</sup>
<b>Antiretroviral vorbehandelte Teilpopulation</b>					
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovir- alafenamid	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	10.385,55 €	-	-	10.385,55 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Beispielhafte Auswahl zur Abbildung der Spanne <sup>i</sup>					
Efavirenz + Abacavir <sup>a</sup> + Lamivudin	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	1.750,34 €- 2.853,57 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.449,73 €- 2.174,60 € = <u>5.070,16 €- 8.232,72 €</u>	- <sup>b</sup>	-	5.070,16 €- 8.232,72 € <sup>b</sup>
Efavirenz + Abacavir <sup>a</sup> + Emtricitabin <sup>c</sup>	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	1.750,34 €- 2.853,57 € + 1.870,09 €- 3.204,55 € + 1.558,43 €- 2.671,59 € = <u>5.178,86 €- 8.729,71 €</u>	- <sup>b</sup>	-	5.178,86 €- 8.729,71 € <sup>b</sup>
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin <sup>j</sup>	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	4.367,83 €- 5.241,40 € + 2.554,33 €- 3.831,50 € + 1.586,02 €- 2.718,89 € = <u>8.508,18 €- 11.791,79 €</u>	- <sup>b</sup>	-	8.508,18 €- 11.791,79 € <sup>b</sup>
Dolutegravir + Abacavir + Emtricitabin <sup>c</sup>	Kinder (ab 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von ≥14 kg bis <25 kg) mit HIV-1-Infektion	4.367,83 €- 5.241,40 € + 2.554,33 €- 3.831,50 € + 1.558,43 €- 2.671,59 € = <u>8.480,59 €- 11.744,49 €</u>	- <sup>b</sup>	-	8.480,59 €- 11.744,49 € <sup>b</sup>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<p>a: Ohne Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich für Patienten mit einem Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg ein Verbrauch von 17,0 Flaschen.</p> <p>b: Vor dem Einleiten der Therapie mit Abacavir ist die Dokumentation des HLA-B*5701-Status notwendig. Dadurch entstehen Zusatzkosten von 76,70 € und. In den Folgejahren entfällt diese Leistung [1, 2].</p> <p>c: Ohne Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich ein Verbrauch von 18,03-30,9 Flaschen.</p> <p>d: Ohne Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich ein Verbrauch von 10,6 Flaschen für Patienten mit <math>\geq 14</math> kg bzw. 6,7 Flaschen für Patienten mit <math>&gt; 25</math> kg.</p> <p>e: Ohne Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich ein Verbrauch von 30,4-38,8 Flaschen.</p> <p>f: Im 1. Jahr ist eine Einleitung der Therapie notwendig, bestehend aus einer 14-tägigen Einleitungsphase, in der einmal täglich 150 mg/m<sup>2</sup> verabreicht werden. Im 1. Jahr ergeben sich somit Kosten von 3.239,90 €-4.049,88 € für Nevirapin und somit Gesamtkosten von 6.559,72 €-9.429,03 € für das Behandlungsregime [9].</p> <p>g: Im 1. Jahr ist eine Einleitung der Therapie notwendig, bestehend aus einer 14-tägigen Einleitungsphase, in der einmal täglich 150 mg/m<sup>2</sup> verabreicht werden. Im 1. Jahr ergeben sich somit Kosten von 3.239,90 €-4.049,88 € für Nevirapin und somit Gesamtkosten von 6.668,42 €-9.926,02 € für das Behandlungsregime [9].</p> <p>h: Darunavir sollte gemäß Fachinformation nur an Patienten ab 3 Jahren und mit mindestens 15 kg Körpergewicht verabreicht werden. Somit steht Darunavir nicht für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet als zugelassene Therapieoption zur Verfügung [10].</p> <p>i: Beispielhafte Darstellung eines jeweils kostengünstigen und eines kostenintensiven Regimes für Patienten mit einem Körpergewicht <math>\geq 14</math> kg bis <math>&lt; 25</math> kg als Unter- und Obergrenze der Preisspanne.</p> <p>j: Ohne Berücksichtigung des Verwurfs ergibt sich ein Verbrauch von 21,3-36,5 Flaschen.</p> <p>/r=Geboostert mit Ritonavir, GKV=Gesetzliche Krankenversicherung, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, HLA=Humanes Leukozytenantigen</p>					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

#### Kontraindikationen aufgrund von Interaktionen [16]

Im Folgenden werden die Arzneimittel, die aufgrund von Interaktionen nicht mit EVG/COBI/FTC/TAF kombiniert werden dürfen, und ihr Einfluss auf die Versorgungsanteile dargestellt:

- Alpha-1-Adrenozeptor-Antagonisten: Alfuzosin
- Antiarrhythmika: Amiodaron, Chinidin

- Ergotaminderivate: Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin
- Wirkstoffe zur Verbesserung der gastrointestinalen Motilität: Cisaprid
- HMG-CoA-Reduktasehemmer: Lovastatin, Simvastatin
- Lipidmodifizierender Wirkstoff: Lomitapid
- Neuroleptika/Antipsychotika: Pimozid, Lurasidon
- PDE-5-Hemmer: Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH)
- Sedativa/Hypnotika: oral angewendetes Midazolam, Triazolam
- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin
- Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)
- Antikoagulanzen: Dabigatran

Es stehen jeweils alternative Arzneimittel, respektive Therapiestrategien in der gleichen Indikation zur Verfügung, sodass sich keine relevante Einschränkung der Versorgungsanteile ergibt.

### **Therapieabbrüche**

In der mit dieser Nutzenbewertung vorgelegten klinischen Studie GS-US-292-0106 zu EVG/COBI/FTC/TAF bei Kindern ab einem Alter von 2 bis <6 Jahren und mit einem Körpergewicht von >14 kg hat kein Kind die Behandlung innerhalb der jeweiligen Beobachtungsdauer abgebrochen.

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

Es wird davon ausgegangen, dass der Marktanteil von EVG/COBI/FTC/TAF in der hier relevanten Population bei ca. 10% liegen wird.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die aktuellen Preisangaben wurden der Lauer-Taxe (Stand 1. August 2022) entnommen (Online-Version). Die Informationen zu den Dosierungen und den Therapieschemata basieren auf den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden entsprechend den Angaben in den Fachinformationen aufgenommen und über den EBM des Spitzenverbandes der GKV (EBM-Version: 3. Quartal 2022) und den zugeordneten EBM-Kodierungen bepreist.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

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

- [1] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Abacavir). Stand der Information: August 2022.
- [2] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten (Abacavir). Stand der Information: August 2022.
- [3] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Lamivudin). Stand der Information: Juni 2021.
- [4] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Epivir 150 mg/300 mg Filmtabletten (Lamivudin). Stand der Information: Juni 2021.
- [5] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra® 100/25 mg Filmtabletten (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: November 2020.
- [6] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra® (80 mg+20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen (Lopinavir/Ritonavir). Stand der Information: Juli 2020.
- [7] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress® 25 mg/100 mg Kautabletten (Raltegravir). Stand der Information: Oktober 2021.
- [8] Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Raltegravir). Stand der Information: Oktober 2021.

- [9] Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune® 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen (Nevirapin). Stand der Information: März 2022.
- [10] Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista® 75 mg/150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten (Darunavir). Stand der Information: Mai 2022.
- [11] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. AWMF-Register-Nr.: 048-011. Klassifikation: S2k. Juni 2019.
- [12] Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Klassifikation: S2k. Version 9. 3. September 2020.
- [13] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir). Stand der Information: August 2022.
- [14] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz® 50 mg Pulver zum Einnehmen (Atazanavir). Stand der Information: August 2020.
- [15] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Emtricitabin). Stand der Information: Juni 2020.
- [16] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya® 150/150/200/10 mg und 90/90/120/6 mg Filmtabletten (Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid). Stand der Information: Oktober 2022.
- [17] Hexal AG. Fachinformation Abacavir Hexal 300 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2021.
- [18] Hexal AG. Fachinformation Darunavir HEXAL® 600 mg Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2021.
- [19] Teva B.V. Fachinformation Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg/300 mg Filmtabletten. Stand der Information: Oktober 2021.
- [20] ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Dolutegravir). Stand der Information: Februar 2022.
- [21] Statistisches Bundesamt. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2017. URL: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_isgbe5.prc\\_menu\\_olap?p\\_uid=gast&p\\_aid=18769789&p\\_sprache=D&p\\_help=0&p\\_indnr=223&p\\_indsp=&p\\_ityp=H&p\\_fid=](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=18769789&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=) (aufgerufen am: 16. August 2022).
- [22] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir® 100 mg Filmtabletten (Ritonavir). Stand der Information: August 2022.
- [23] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid. 5. Januar 2017.
- [24] 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 – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil. 5. Dezember 2013.
- [25] 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 (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014.

- [26] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva<sup>®</sup> 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln (Efavirenz). Stand der Information: August 2021.
- [27] Mylan Pharmaceuticals Limited. Fachinformation Ritonavir Mylan 100 mg Filmtabletten. Stand der Information: November 2021.
- [28] Gilead Sciences GmbH. Berechnung der Kosten für ECFTAF und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 2022.
- [29] Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D, Jessen H, Hillenbrand H, Gunsenheimer-Bartmeyer B, et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. PLoS One. 2019;14(1):e0209605.
- [30] Hauser A, Hofmann A, Meixenberger K, Altmann B, Hanke K, Bremer V, et al. Increasing proportions of HIV-1 non-B subtypes and of NNRTI resistance between 2013 and 2016 in Germany: Results from the national molecular surveillance of new HIV-diagnoses. PLoS One. 2018;13(11):e0206234.
- [31] Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G, Schülter E, Stellbrink HJ, Noah C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. PLoS One. 2014;9(8):e104474.
- [32] Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 28. 18. Juli 2016.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (European Public Assessment Report [EPAR] – Produktinformation) von EVG/COBI/FTC/TAF entnommen [1]. Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

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

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

##### ***Dosierung***

*Erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg*  
Einnahme einer 150/150/200/10 mg Tablette einmal täglich zum Essen.

*Pädiatrische Patienten ab 2 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg und weniger als 25 kg*

Einnahme einer 90/90/120/6 mg Tablette einmal täglich zum Essen.

Wenn der Patient die Einnahme von EVG/COBI/FTC/TAF um bis zu 18 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zum Essen nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von EVG/COBI/FTC/TAF um mehr als 18 Stunden versäumt, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen.

Wenn der Patient innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von EVG/COBI/FTC/TAF erbricht, sollte er eine weitere Tablette einnehmen.

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

###### ***Ältere Patienten***

Eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

### *Nierenfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Erwachsenen oder Jugendlichen (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance (CrCl) von  $\geq 30$  mL/min ist nicht erforderlich. EVG/COBI/FTC/TAF sollte bei Patienten, bei denen die geschätzte CrCl während der Behandlung unter 30 mL/min fällt, abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl  $< 15$  mL/min) bei chronischer Hämodialyse ist nicht erforderlich; allerdings sollte EVG/COBI/FTC/TAF bei diesen Patienten im Allgemeinen vermieden werden. Die Anwendung kann aber erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegen sollte (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). An Tagen, an denen eine Hämodialyse durchgeführt wird, sollte EVG/COBI/FTC/TAF nach Beendigung der Hämodialyse-Behandlung angewendet werden.

Die Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF sollte bei Patienten mit einer geschätzten CrCl  $\geq 15$  mL/min und  $< 30$  mL/min oder bei Patienten mit einer geschätzten CrCl  $< 15$  mL/min, die keine chronische Hämodialyse erhalten, vermieden werden, da die Sicherheit von EVG/COBI/FTC/TAF in diesen Populationen nicht erwiesen ist.

Es liegen keine Daten vor, die Dosierungsempfehlungen für Kinder  $< 12$  Jahren mit einer Nierenfunktionsstörung oder für Kinder  $< 18$  Jahren mit terminaler Niereninsuffizienz erlauben.

### *Leberfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit einer leichten (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde EVG/COBI/FTC/TAF nicht untersucht; deshalb wird die Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF bei Kindern  $< 2$  Jahren oder mit einem Körpergewicht  $< 14$  kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Art der Anwendung**

EVG/COBI/FTC/TAF sollte einmal täglich zum Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Filmtablette nicht zu zerkaugen oder zu zerkleinern. Patienten, die nicht in der Lage sind, die Tablette im Ganzen zu schlucken, können die Tablette in zwei Hälften teilen und diese nacheinander einnehmen, um sicherzustellen, dass die ganze Dosis unverzüglich eingenommen wird.

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

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

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

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

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die starke CYP3A-Induktoren sind, aufgrund des potenziellen Verlusts des virologischen Ansprechens und der möglichen Resistenzentwicklung gegen EVG/COBI/FTC/TAF. Aus diesem Grund darf EVG/COBI/FTC/TAF nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln, die die Folgenden einschließen, aber nicht auf diese beschränkt sind, angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation):

- Antikonvulsiva: Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Antimykobakterielle Wirkstoffe: Rifampicin
- Pflanzliche Präparate: Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Gleichzeitige Anwendung mit Dabigatranetexilat, einem P-Glykoprotein(P-gp)-Substrat (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*****Patienten mit HIV-Infektion und 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.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit HIV-1-Infektion und einer Koinfektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) ist nicht erwiesen.

TAF ist gegen das Hepatitis-B-Virus (HBV) aktiv. Das Absetzen der Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die EVG/COBI/FTC/TAF absetzen, sollten für mindestens mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung engmaschig klinisch und durch Labortests überwacht werden.

### ***Lebererkrankung***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EVG/COBI/FTC/TAF bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Leberfunktionsstörungen ist nicht erwiesen.

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

### ***Gewicht und metabolische Parameter***

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

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

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

berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

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

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer 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 unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.

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

### ***Opportunistische Infektionen***

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

### ***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.

### ***Nephrotoxizität***

Nach der Markteinführung wurden in Zusammenhang mit TAF-haltigen Arzneimitteln Fälle von Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akutem Nierenversagen und proximaler renaler Tubulopathie, berichtet. Das potenzielle Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen TFV-Spiegeln bei Einnahme von TAF kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor oder bei Therapiebeginn mit EVG/COBI/FTC/TAF die Nierenfunktion zu bestimmen und auch während der Therapie bei allen Patienten zu überwachen, sofern klinisch angemessen. Bei Patienten, die eine klinisch signifikante Abnahme

der Nierenfunktion entwickeln oder bei denen Hinweise auf eine proximale renale Tubulopathie vorliegen, sollte ein Absetzen von EVG/COBI/FTC/TAF in Erwägung gezogen werden.

### ***Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz bei chronischer Hämodialyse***

EVG/COBI/FTC/TAF sollte bei Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl <15 mL/min) bei chronischer Hämodialyse im Allgemeinen vermieden werden. Die Anwendung kann aber erwogen werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). In einer Studie mit EVG/COBI/FTC/TAF bei HIV-1-infizierten Erwachsenen mit terminaler Niereninsuffizienz (geschätzte CrCl <15 mL/min) bei chronischer Hämodialyse wurde die Wirksamkeit über einen Zeitraum von 48 Wochen aufrechterhalten, aber die FTC-Exposition war signifikant höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Obwohl keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert wurden, bleiben die Auswirkungen einer erhöhten FTC-Exposition unklar (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2 der Fachinformation).

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

Bestimmte Arzneimittel dürfen nicht gleichzeitig mit EVG/COBI/FTC/TAF angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

EVG/COBI/FTC/TAF darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

EVG/COBI/FTC/TAF darf nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die TAF, TDF, 3TC oder Adefovirdipivoxil enthalten und zur Behandlung einer HBV-Infektion eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### ***Vorschriften zur Kontrazeption***

Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten entweder ein hormonelles Kontrazeptivum mit mindestens 30 µg Ethinylestradiol und mit Drospirenon oder Norgestimat als Gestagen oder eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6 der Fachinformation). Die Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF mit oralen Kontrazeptiva, die andere Gestagene enthalten, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Es ist zu erwarten, dass sich die Drospirenon-Plasmakonzentrationen nach gleichzeitiger Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF erhöhen, und aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie wird eine klinische Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### ***Schwangerschaft***

Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit COBI und EVG während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters zu geringeren EVG-Expositionen führt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die COBI-Konzentrationen sinken ab und bieten möglicherweise keine ausreichende Verstärkung der Wirkung („Boosting“). Die erhebliche Reduktion der EVG-Exposition kann zu einem virologischen Versagen sowie zu einem erhöhten Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind führen. Eine Therapie mit

EVG/COBI/FTC/TAF soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

### ***Kinder und Jugendliche***

Bei Patienten im Alter von 3 bis <12 Jahren, die in der Studie GS-US-292-0106 EVG/COBI/FTC/TAF über einen Zeitraum von 48 Wochen erhalten hatten, wurde über eine verringerte Knochenmineraldichte ( $\geq 4\%$ ) in der Wirbelsäule und im Gesamtkörper ohne Kopf berichtet (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1 der Fachinformation). Die langfristigen Auswirkungen der Knochenmineraldichte-Veränderungen auf den wachsenden Knochen, einschließlich des Frakturrisikos, bleiben unklar. Es wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um die geeignete Überwachung während der Behandlung festzulegen.

### ***Sonstige Bestandteile***

EVG/COBI/FTC/TAF enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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

EVG/COBI/FTC/TAF soll nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt werden. Daher werden keine Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln (einschließlich PI und NNRTI) gemacht (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

### ***EVG***

EVG wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert, und Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder hemmen, können sich auf die EVG-Exposition auswirken. Die gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF und Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, kann die Plasmakonzentration von EVG herabsetzen und die therapeutische Wirkung von EVG/COBI/FTC/TAF beeinträchtigen (siehe „Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert“ und Abschnitt 4.3 der Fachinformation). EVG hat das Potenzial, CYP2C9 und/oder induzierbare Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferasen (UGT)-Enzyme zu induzieren; daher kann es die Plasmakonzentration von Substraten dieser Enzyme verringern.

**COBI**

COBI ist ein starker, mechanismusbasierter CYP3A-Inhibitor und ebenfalls ein CYP3A-Substrat. COBI ist außerdem ein schwacher CYP2D6-Inhibitor und wird in geringem Ausmaß durch CYP2D6 metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A hemmen, können die Clearance von COBI herabsetzen und so zu einer erhöhten COBI-Plasmakonzentration führen. Arzneimittel, die (einen) durch CYP3A gebildete(n) aktive(n) Metaboliten haben, können zu verringerten Plasmakonzentrationen dieses/dieser aktiven Metaboliten führen.

Bei Arzneimitteln, die in hohem Maße von der Metabolisierung durch CYP3A abhängen und einem ausgeprägten First-Pass-Effekt unterliegen, ist die Wahrscheinlichkeit für einen starken Anstieg der Exposition bei gleichzeitiger Anwendung von COBI am höchsten (siehe „Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert“ und Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

COBI hemmt die folgenden Transporter: P-gp, Breast Cancer Resistance Protein (BCRP), organisches Anionen-Transporter Polypeptid (OATP) 1B1 und OATP1B3. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Substrate von P-gp, BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen.

**FTC**

In vitro- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben ergeben, dass das Potenzial für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen FTC und anderen Arzneimitteln gering ist. Die gleichzeitige Anwendung von FTC und Arzneimitteln, die mittels aktiver tubulärer Sekretion ausgeschieden werden, kann zu erhöhten Konzentrationen von FTC und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel führen. Arzneimittel, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können die FTC-Konzentration erhöhen.

**TAF**

TAF wird von P-gp und BCRP transportiert. Arzneimittel, die einen starken Einfluss auf die P-gp- und die BCRP-Aktivität ausüben, können auch die Resorption von TAF beeinflussen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit COBI durch Einnahme von EVG/COBI/FTC/TAF bewirkt COBI jedoch eine nahezu maximale Hemmung von P-gp, was die Verfügbarkeit von TAF erhöht und zu einer vergleichbaren Exposition führt wie nach Einnahme von 25 mg TAF allein. Somit ist nicht zu erwarten, dass die TAF-Exposition nach Einnahme von EVG/COBI/FTC/TAF weiter steigt, wenn zusätzlich noch ein weiterer P-gp- und/oder BCRP-Inhibitor angewendet wird (z. B. Ketoconazol). Basierend auf den Daten einer In-vitro-Studie ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von TAF und Xanthinoxidasehemmern (z. B. Febuxostat) die systemische Exposition gegenüber TFV in vivo erhöht. In-vitro- und klinische pharmakokinetische Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen haben ergeben, dass das Potenzial für CYP-vermittelte Wechselwirkungen zwischen TAF und anderen Arzneimitteln gering ist. TAF ist kein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6. TAF ist in vivo kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A4. TAF ist in vitro ein Substrat von OATP. Zu den Inhibitoren von OATP und BCRP zählt Ciclosporin.

**Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert**

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

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

**Weitere Wechselwirkungen**

COBI und TAF sind in vitro keine Inhibitoren der humanen UGT1A1. Es ist nicht bekannt, ob COBI, FTC oder TAF Inhibitoren anderer UGT-Enzyme sind.

Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von EVG/COBI/FTC/TAF und möglicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 3-23 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme und „↔“ keine Veränderung. Die beschriebenen Wechselwirkungen basieren auf Studien, die mit EVG/COBI/FTC/TAF oder den Wirkstoffen von EVG/COBI/FTC/TAF (EVG, COBI, FTC und TAF) als Einzelwirkstoffe und/oder in Kombination durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen, die unter EVG/COBI/FTC/TAF auftreten könnten.

Tabelle 3-23: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von EVG/COBI/FTC/TAF und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF
<b>ANTIINFJEKTIVA</b>		
<b>Antimykotika</b>		
Ketoconazol (200 mg zweimal täglich)/ EVG (150 mg einmal täglich) <sup>b</sup>	EVG: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 67% C <sub>max</sub> : ↔ Die Konzentrationen von Ketoconazol und/oder COBI können bei	Bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF sollte die maximale Tagesdosis von Ketoconazol 200 mg nicht überschreiten. Für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung ist besondere Vorsicht geboten und eine

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF
	gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF erhöht sein.	enge klinische Überwachung wird empfohlen.
Itraconazol <sup>c</sup> Voriconazol <sup>c</sup> Posaconazol <sup>c</sup> Fluconazol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die Konzentrationen von Itraconazol, Fluconazol und Posaconazol können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein. Die Konzentration von Voriconazol kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF erhöhen oder verringern.	Bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF sollte eine enge klinische Überwachung erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF sollte die maximale Tagesdosis von Itraconazol 200 mg nicht überschreiten. Es wird empfohlen, das Nutzen/Risiko-Verhältnis zu bewerten, um die Anwendung von Voriconazol zusammen mit EVG/COBI/FTC/TAF zu begründen.
<b>Antimykobakterielle Wirkstoffe</b>		
Rifabutin (150 mg alle zwei Tage)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)	Die gleichzeitige Anwendung von Rifabutin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von COBI und EVG signifikant herabsetzen, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zu einer Resistenzentwicklung führen kann. Rifabutin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ 25-O-Desacetyl-Rifabutin: AUC: ↑ 525% C <sub>min</sub> : ↑ 394% C <sub>max</sub> : ↑ 384% EVG: AUC: ↓ 21% C <sub>min</sub> : ↓ 67% C <sub>max</sub> : ↔ COBI: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 66% C <sub>max</sub> : ↔	Die gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF und Rifabutin wird nicht empfohlen. Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Rifabutin-Dosis 150 mg dreimal pro Woche an festen Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag). Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Desacetyl-Rifabutin-Exposition zu rechnen ist. Eine weitere Dosisreduktion von Rifabutin wurde nicht untersucht. Es ist zu bedenken, dass eine zweimal wöchentliche Dosierung von 150 mg möglicherweise keine optimale Rifabutin-Exposition gewährleistet und es dadurch zum Risiko einer Rifamycin-Resistenzentwicklung und zu Therapieversagen kommen kann.
<b>Arzneimittel gegen das Hepatitis-C-Virus</b>		
Ledipasvir (90 mg einmal täglich)/ Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)/ FTC (200 mg einmal täglich)/	Ledipasvir: AUC: ↑ 79% C <sub>min</sub> : ↑ 93% C <sub>max</sub> : ↑ 65% Sofosbuvir: AUC: ↑ 47% C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↑ 28%	Bei gleichzeitiger Anwendung ist keine Dosisanpassung von Ledipasvir/Sofosbuvir oder EVG/COBI/FTC/TAF angezeigt.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF
TAF (10 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	Sofosbuvir-Metabolit GS-566500: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 66% C <sub>max</sub> : ↔ EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 46% C <sub>max</sub> : ↔ COBI: AUC: ↑ 53% C <sub>min</sub> : ↑ 225% C <sub>max</sub> : ↔ FTC: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ TAF: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↔	
Sofosbuvir (400 mg einmal täglich)/ Velpatasvir (100 mg einmal täglich)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)/ FTC (200 mg einmal täglich)/ TAF (10 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	Sofosbuvir: AUC: ↑ 37% C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 48% C <sub>min</sub> : ↑ 58% C <sub>max</sub> : ↔ Velpatasvir: AUC: ↑ 50% C <sub>min</sub> : ↑ 60% C <sub>max</sub> : ↑ 30% EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ COBI: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 103% C <sub>max</sub> : ↔ FTC: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ TAF: AUC: ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung ist keine Dosisanpassung von Sofosbuvir/Velpatasvir oder EVG/COBI/FTC/TAF angezeigt.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF
	C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↓ 20%	
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg+100 mg einmal täglich) <sup>c</sup> /EVG (150 mg einmal täglich)/COBI (150 mg einmal täglich)/FTC (200 mg einmal täglich)/TAF (10 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↑ 27% Sofosbuvir-Metabolit GS-331007: AUC: ↑ 43% C <sub>min</sub> : ↑ nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 46% C <sub>max</sub> : ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 171% C <sub>min</sub> : ↑ 350% C <sub>max</sub> : ↑ 92% EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 32% C <sub>max</sub> : ↔ COBI: AUC: ↑ 50% C <sub>min</sub> : ↑ 250% C <sub>max</sub> : ↔ FTC: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ TAF: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↓ 21%	Bei gleichzeitiger Anwendung ist keine Dosisanpassung von Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir und EVG/COBI/FTC/TAF angezeigt.
<b>Makrolid-Antibiotika</b>		
Clarithromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die Konzentrationen von Clarithromycin und/oder COBI können bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF verändert sein.	Die Dosierung von Clarithromycin sollte sich nach der CrCl des Patienten, unter Berücksichtigung der Wirkung von COBI auf die CrCl und das Serumkreatinin richten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit einer CrCl von 60 mL/min oder höher: Eine Anpassung der Dosierung von Clarithromycin ist nicht erforderlich. Patienten mit einer CrCl zwischen 30 mL/min und 60 mL/min:

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF
		Die Clarithromycin-Dosis sollte um 50% herabgesetzt werden.
Telithromycin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die Konzentrationen von Telithromycin und/oder COBI können bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF verändert sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF wird eine klinische Überwachung empfohlen.
<b>ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin (200 mg zweimal täglich)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)	Die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin, einem starken CYP3A-Induktor, kann die Plasmakonzentrationen von COBI signifikant herabsetzen. EVG: AUC: ↓ 69% C <sub>min</sub> : ↓ 97% C <sub>max</sub> : ↓ 45% COBI: AUC: ↓ 84% C <sub>min</sub> : ↓ 90% C <sub>max</sub> : ↓ 72% Carbamazepin: AUC: ↑ 43% C <sub>min</sub> : ↑ 51% C <sub>max</sub> : ↑ 40% Carbamazepin-10,11-Epoxid: AUC: ↓ 35% C <sub>min</sub> : ↓ 41% C <sub>max</sub> : ↓ 27%	Carbamazepin verringert die Plasmakonzentrationen von EVG und COBI, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF und Carbamazepin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<b>GLUKOKORTIKOIDE</b>		
<b>Kortikosteroide</b>		
In erster Linie durch CYP3A metabolisierte Kortikosteroide (einschließlich Betamethason, Budesonid, Fluticason, Mometason, Prednison und Triamcinolon)	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel kann erhöht werden, wenn sie zusammen mit EVG/COBI/FTC/TAF angewendet werden, was zu einer reduzierten Cortisolkonzentration im Serum führt.	Die gleichzeitige Gabe von EVG/COBI/FTC/TAF und Kortikosteroiden, die durch CYP3A (z. B. Fluticasonpropionat oder andere inhalativ oder nasal angewendete Kortikoide) metabolisiert werden, kann das Risiko systemischer Kortikosteroidwirkungen wie Cushing-Syndrom und adrener Suppression erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-metabolisierten Kortikosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF
		<p>diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidwirkungen überwacht werden. Alternative Kortikosteroide, die weniger stark vom CYP3A-Metabolismus abhängen, z. B. Beclomethason für die intranasale oder inhalative Anwendung sollten insbesondere für eine langfristige Anwendung in Erwägung gezogen werden.</p> <p>Für die gleichzeitige Anwendung von kutan angewendeten Kortikosteroiden, die gegenüber einer CYP3A-Hemmung empfindlich sind, siehe Fachinformation des Kortikosteroids bezüglich Erkrankungen oder Anwendungen, welche die systemische Resorption des Kortikosteroids erhöhen.</p>
<b>ARZNEIMITTEL oder ORALE ERGÄNZUNGSMITTEL, die POLYVALENTE KATIONEN (z. B. Mg, Al, Ca, Fe, Zn) enthalten</b>		
<p>Magnesium-/ Aluminiumhaltige antazide Suspension (20 mL Einzeldosis)/ EVG (50 mg Einzeldosis)/ RTV (100 mg Einzeldosis)</p>	<p>EVG (bei ± 2 Stunden Abstand zur antaziden Suspension): AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>EVG (bei gleichzeitiger Anwendung): AUC: ↓ 45% C<sub>min</sub>: ↓ 41% C<sub>max</sub>: ↓ 47%</p> <p>Die Plasmakonzentration von EVG ist bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida infolge lokaler Komplexbildung im Gastrointestinaltrakt und nicht aufgrund von Veränderungen des gastrischen pH-Werts verringert.</p>	<p>Es wird empfohlen, EVG/COBI/FTC/TAF und Antazida, Arzneimittel oder orale Ergänzungsmittel, die polyvalente Kationen enthalten, mit mindestens 4 Stunden Abstand einzunehmen.</p> <p>Informationen zu anderen säurereduzierenden Wirkstoffen (z. B. H<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmer), siehe Abschnitt „Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden“.</p>
<p>Calcium- oder eisenhaltige Ergänzungsmittel (einschließlich Multivitaminpräparate) Andere kationenhaltige Antazida Kationenhaltige Laxantien Sucralfat Gepufferte Arzneimittel</p>	<p>Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht.</p> <p>Es ist zu erwarten, dass die Plasmakonzentration von EVG bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida, Arzneimitteln oder oralen Ergänzungsmitteln, die polyvalente Kationen enthalten, infolge lokaler Komplexbildung im Gastrointestinaltrakt und nicht aufgrund von Veränderungen des gastrischen pH-Werts verringert ist.</p>	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF
<b>ORALE ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. COBI bewirkt eine reversible Hemmung von MATE1, und die Metformin-Konzentration kann bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF werden die sorgfältige Überwachung des Patienten und die Anpassung der Dosierung von Metformin empfohlen.
<b>NARKOTISCHE ANALGETIKA</b>		
Methadon (80–120 mg)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)	Methadon: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ COBI: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Methadon ist nicht erforderlich.
Buprenorphin/ Naloxon (16/4 bis 24/6 mg)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)	Buprenorphin: AUC: ↑ 35% C <sub>min</sub> : ↑ 66% C <sub>max</sub> : ↔ Naloxon: AUC: ↓ 28% C <sub>max</sub> : ↓ 28% COBI: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Eine Anpassung der Dosierung von Buprenorphin/Naloxon ist nicht erforderlich.
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Drospirenon/ Ethinylestradiol (3 mg/0,02 mg Einzeldosis)/ Cobicistat (150 mg einmal täglich)	Wechselwirkungen mit EVG/COBI/FTC/TAF wurden nicht untersucht. Erwartet Drospirenon: AUC: ↑	Die Plasmakonzentrationen von Drospirenon können sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die COBI enthalten, erhöhen. Aufgrund einer möglichen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF
Norgestimat (0,180/0,215/0,250 mg einmal täglich)/ Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich)/FTC/TAF (200/25 mg einmal täglich) <sup>f</sup>	Norelgestromin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Norgestrel: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Hyperkaliämie wird eine klinische Überwachung empfohlen. Bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF und einem hormonellen Kontrazeptivum ist Vorsicht geboten. Das hormonelle Kontrazeptivum sollte mindestens 30 µg Ethinylestradiol und Drospirenon oder Norgestimat als Gestagen enthalten, oder die Patientinnen sollten eine andere zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation).
Norgestimat (0,180/0,215 mg einmal täglich)/ Ethinylestradiol (0,025 mg einmal täglich)/EVG (150 mg einmal täglich)/COBI (150 mg einmal täglich) <sup>g</sup>	Norgestimat: AUC: ↑ 126% C <sub>min</sub> : ↑ 167% C <sub>max</sub> : ↑ 108% Ethinylestradiol: AUC: ↓ 25% C <sub>min</sub> : ↓ 44% C <sub>max</sub> : ↔ EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Die langfristigen Auswirkungen der erheblich erhöhten Progesteron-Exposition sind nicht bekannt.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin (0,5 mg Einzeldosis)/ COBI (150 mg Mehrfachdosierung)	Digoxin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 41%	Bei kombinierter Anwendung von Digoxin und EVG/COBI/FTC/TAF wird empfohlen, den Digoxinspiegel zu überwachen.
Disopyramid Flecainid Systemisches Lidocain Mexiletin Propafenon	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die Konzentrationen dieser Antiarrhythmika können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF ist besondere Vorsicht geboten und es wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.
<b>ANTIHYPERTENSIVA</b>		
Metoprolol Timolol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die Konzentrationen von Betablockern können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe und EVG/COBI/FTC/TAF wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Möglicherweise ist eine Verringerung ihrer Dosis erforderlich.
Amlodipin Diltiazem Felodipin Nicardipin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht.	Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel und EVG/COBI/FTC/TAF wird eine enge klinische Überwachung

<b>Arzneimittel nach Anwendungsgebieten</b>	<b>Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a</sup></b>	<b>Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF</b>
Nifedipin Verapamil	Die Konzentrationen von Calciumantagonisten können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.
<b>ENDOTHELINREZEPTORANTAGONISTEN</b>		
Bosentan	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die gleichzeitige Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF kann zu einer verringerten EVG- und/oder COBI-Exposition und zum Verlust der therapeutischen Wirkung sowie zur Resistenzentwicklung führen.	Es sind gegebenenfalls andere Endothelinrezeptorantagonisten in Betracht zu ziehen.
<b>ANTIKOAGULANZIEN</b>		
Dabigatran	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF können die Dabigatran-Plasmakonzentrationen erhöht sein, mit ähnlichen Wirkungen wie bei anderen starken P-gp-Hemmern.	Die gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF mit Dabigatran ist kontraindiziert.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Bei gleichzeitiger Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF können erhöhte Plasmakonzentrationen des DOAK (direkten oralen Antikoagulans) die Folge sein, was zu einem erhöhten Blutungsrisiko führen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban mit EVG/COBI/FTC/TAF wird nicht empfohlen.
Warfarin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die Warfarin-Konzentration kann durch gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF beeinflusst werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF wird empfohlen, die INR (Internationale Normalisierte Ratio) zu überwachen. Nach Absetzen von EVG/COBI/FTC/TAF sollte die INR noch einige Wochen lang überwacht werden.
<b>THROMBOZYTENAGGREGATIONSHEMMER</b>		
Clopidogrel	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und COBI die Plasmakonzentrationen der aktiven Metaboliten von Clopidogrel verringert	Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel mit EVG/COBI/FTC/TAF wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF
	werden, wodurch die thrombozytenaggregations-hemmende Wirkung von Clopidogrel verringert sein kann.	
Prasugrel	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von Genvoya untersucht. Es ist nicht zu erwarten, dass EVG/COBI/FTC/TAF eine klinisch relevante Wirkung auf die Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten von Prasugrel hat.	Eine Dosisanpassung von Prasugrel ist nicht erforderlich.
<b>INHALATIVE BETAAGONISTEN</b>		
Salmeterol	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Salmeterol führen, was wiederum möglicherweise mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert ist.	Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und EVG/COBI/FTC/TAF wird nicht empfohlen.
<b>HMG-COA-REDUKTASEHEMMER</b>		
Rosuvastatin (10 mg Einzeldosis)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)	EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Rosuvastatin: AUC: ↑ 38% C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↑ 89%	Die Konzentration von Rosuvastatin ist vorübergehend erhöht, wenn es gleichzeitig mit EVG und COBI angewendet wird. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn Rosuvastatin in Kombination mit EVG/COBI/FTC/TAF angewendet wird.
Atorvastatin (10 mg Einzeldosis)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)/ FTC (200 mg einmal täglich)/ TAF (10 mg einmal täglich)	Atorvastatin: AUC: ↑ 160% C <sub>min</sub> : nicht zutreffend C <sub>max</sub> : ↑ 132% EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Die Konzentrationen von Atorvastatin sind erhöht, wenn es gleichzeitig mit EVG und COBI angewendet wird. Bei gleichzeitiger Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF sollte unter sorgfältiger Überwachung mit der niedrigst möglichen Dosis von Atorvastatin gestartet werden.
Pitavastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die Konzentrationen von Pitavastatin können erhöht sein, wenn es gleichzeitig mit EVG und COBI angewendet werden.	Bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF und Pitavastatin ist besondere Vorsicht geboten.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF
Pravastatin Fluvastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die Konzentrationen dieser HMG-CoA-Reduktasehemmer nehmen voraussichtlich vorübergehend zu, wenn sie gleichzeitig mit EVG und COBI angewendet werden.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich, wenn diese Wirkstoffe in Kombination mit EVG/COBI/FTC/TAF angewendet werden.
Lovastatin Simvastatin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF und Lovastatin oder Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<b>LIPIDMODIFIZIERENDE WIRKSTOFFE</b>		
Lomitapid	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die Verstoffwechslung von Lomitapid ist stark von CYP3A abhängig und die gleichzeitige Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF kann zu erhöhten Konzentrationen von Lomitapid und potenziell zu deutlich erhöhten Transaminasen führen.	Die gleichzeitige Anwendung mit Lomitapid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<b>PHOSPHODIESTERASE-5- (PDE-5-)HEMMER</b>		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. PDE-5-Hemmer werden hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Sildenafil und Tadalafil führen, was wiederum mit PDE-5-Hemmern assoziierte Nebenwirkungen hervorrufen kann.	Die gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF und Sildenafil zur Behandlung der PAH ist kontraindiziert. Bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF und Tadalafil zur Behandlung der PAH ist besondere Vorsicht geboten, eventuell einschließlich einer Dosisreduktion. Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wird bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF empfohlen: eine Einzeldosis Sildenafil von nicht mehr als 25 mg in 48 Stunden, Vardenafil nicht mehr als 2,5 mg in 72 Stunden oder Tadalafil nicht mehr als 10 mg in 72 Stunden.
<b>ANTIDEPRESSIVA</b>		
Sertralin (50 mg Einzeldosis)/ EVG (150 mg einmal täglich)/ COBI (150 mg einmal täglich)/	EVG: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	Die Sertralin-Konzentration wird durch gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF nicht beeinflusst. Eine Dosisanpassung ist bei

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF
FTC (200 mg einmal täglich)/ TAF (10 mg einmal täglich) <sup>d</sup>	TAF: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Sertralin: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔	gleichzeitiger Anwendung nicht erforderlich.
Trizyklische Antidepressiva Trazodon Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Escitalopram	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die Konzentrationen der Antidepressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Es wird empfohlen, die Dosis des Antidepressivums vorsichtig zu titrieren und die antidepressive Wirkung zu überwachen.
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Ciclosporin Sirolimus Tacrolimus	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die Konzentrationen dieser Immunsuppressiva können bei gleichzeitiger Anwendung von COBI erhöht sein.	Bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF wird eine enge therapeutische Überwachung empfohlen.
<b>SEDATIVA/HYPNOTIKA</b>		
Buspiron Clorazepat Diazepam Estazolam Flurazepam Lorazepam Triazolam Zolpidem	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Triazolam wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieses Arzneimittels führen, was wiederum möglicherweise mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert ist. Die Konzentrationen anderer Benzodiazepine, darunter Diazepam, können bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF erhöht sein. Da der Eliminationsweg von Lorazepam nicht CYP-vermittelt ist, sind bei gleichzeitiger Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF keine Auswirkungen auf die Plasmakonzentrationen zu erwarten.	Die gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF und Triazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Bei anderen Sedativa/Hypnotika kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die Überwachung der Wirkstoffkonzentration wird empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Arzneimittelkonzentration. Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a</sup>	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF
Oral angewendetes Midazolam (2,5 mg Einzeldosis)/ TAF (25 mg einmal täglich) Intravenös angewendetes Midazolam (1 mg Einzeldosis)/ TAF (25 mg einmal täglich)	Midazolam: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Midazolam wird hauptsächlich durch CYP3A metabolisiert. Aufgrund der Anwesenheit von COBI kann die gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieses Arzneimittels führen, was wiederum möglicherweise mit schwerwiegenden oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen assoziiert ist.	Die gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF und oral angewendetem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<b>ARZNEIMITTEL GEGEN GICHT</b>		
Colchicin	Wechselwirkungen wurden mit keinem der Wirkstoffe von EVG/COBI/FTC/TAF untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieses Arzneimittels führen.	Eine Reduktion der Colchicindosis kann erforderlich sein. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung sollte EVG/COBI/FTC/TAF nicht gleichzeitig mit Colchicin angewendet werden.
<p>a: Soweit Daten aus Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln vorlagen.</p> <p>b: Diese Studien wurden mit durch RTV geboostertem EVG durchgeführt.</p> <p>c: Dies sind Arzneimittel innerhalb derselben Klasse, für die ähnliche Wechselwirkungen prognostiziert werden könnten.</p> <p>d: Diese Studie wurde mit EVG/COBI/FTC/TAF durchgeführt.</p> <p>e: Diese Studie wurde mit zusätzlichen 100 mg Voxilaprevir durchgeführt, um eine bei HCV-infizierten Patienten erwartete Voxilaprevir-Exposition zu erreichen.</p> <p>f: Diese Studie wurde mit FTC/TAF durchgeführt.</p> <p>g: Diese Studie wurde mit EVG/COBI/FTC/TDF durchgeführt.</p> <p>AUC=Area Under the Curve, COBI=Cobicistat, CrCl=Kreatinin-Clearance, CYP3A=Cytochrom P450 Isoenzym 3A, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, HMG-CoA=3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A, INR=Internationale Normalisierte Ratio, MATE=Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter-1, PAH=Pulmonale arterielle Hypertonie, PDE-5=Phosphodiesterase-5, P-gp=P-Glykoprotein, RTV=Ritonavir, TAF=Tenofoviralfenamid, TDF=Tenofoviridisoproxil</p>		

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

Basierend auf Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen, die mit EVG/COBI/FTC/TAF oder den Einzelwirkstoffen von EVG/COBI/FTC/TAF durchgeführt wurden, sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffen von EVG/COBI/FTC/TAF und den folgenden Arzneimitteln beobachtet worden bzw. zu erwarten: Entecavir, Famciclovir, Ribavirin, Famotidin und Omeprazol.

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

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

Während der Behandlung mit EVG/COBI/FTC/TAF sollte eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation).

### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF oder seinen Einzelwirkstoffen bei Schwangeren vor. Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF bei Schwangeren vor. Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge mit Exposition) deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit FTC hin.

Tierexperimentelle Studien mit EVG, COBI oder FTC als Einzelwirkstoffe ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft, fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit TAF ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen von TAF in Bezug auf Fertilitätsparameter, Schwangerschaft oder fetale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Es wurde gezeigt, dass die Behandlung mit COBI und EVG während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters zu geringeren EVG-Expositionen führt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die COBI-Konzentrationen sinken ab und bieten möglicherweise keine ausreichende Verstärkung der Wirkung („Boosting“). Die erhebliche Reduktion der EVG-Exposition kann zu einem virologischen Versagen sowie zu einem erhöhten Risiko einer Übertragung der HIV-Infektion von der Mutter auf das Kind führen. Eine Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF soll daher während der Schwangerschaft nicht begonnen werden und Frauen, die während der Therapie mit EVG/COBI/FTC/TAF schwanger werden, sollen auf ein alternatives Behandlungsregime umgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt ob EVG, COBI oder TAF in die Muttermilch übergehen. FTC geht in die Muttermilch über. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass EVG, COBI und TFV in die Muttermilch übergehen.

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob EVG, COBI, FTC und TFV Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder haben. Daher sollte EVG/COBI/FTC/TAF während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

### ***Fertilität***

Bisher liegen keine Daten zur Fertilität bei Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien zeigten EVG, COBI, FTC und TAF keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten oder Fertilitätsparameter (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

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

EVG/COBI/FTC/TAF kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass in Zusammenhang mit der Anwendung von EVG/COBI/FTC/TAF über Schwindelgefühl berichtet wurde.

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

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) zu beobachten. Die Behandlung im Fall einer Überdosis EVG/COBI/FTC/TAF umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen einschließlich der Überwachung der Vitalparameter sowie die Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten.

Da EVG und COBI größtenteils proteingebunden sind, ist es unwahrscheinlich, dass sie durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse in nennenswertem Maße eliminiert würden. FTC kann durch Hämodialyse eliminiert werden, wobei ungefähr 30% der FTC-Dosis während einer 3-stündigen Dialyse entfernt werden, wenn mit dieser innerhalb von 1,5 Stunden nach der Einnahme von FTC begonnen wird. TFV wird mit einem Extraktionskoeffizienten von rund 54% wirksam durch Hämodialyse eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob FTC oder TFV auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

**3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR – Produktinformation) von EVG/COBI/FTC/TAF entnommen [1]:

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Tabelle 3-24: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige identifizierte Risiken	Suizidgedanken/Selbstmordversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischer Krankheit
Wichtige potenzielle Risiken	Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF kontraindiziert ist
Fehlende Informationen	Informationen zur Langzeit-Sicherheit bei Kindern $\geq 2$ bis $< 6$ Jahren
	Sicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit
	Sicherheit bei Patienten mit Erkrankungen des Reizleitungssystems
COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralfenamid	

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>	
Suizidgedanken/Selbstmordversuch bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychiatrischer Krankheit	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.8</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 4</li> </ul>
<b>Wichtige potenzielle Risiken</b>	
Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, deren gleichzeitige Anwendung mit EVG/COBI/FTC/TAF kontraindiziert ist	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.3 und 4.5</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul>
<b>Fehlende Informationen</b>	
Informationen zur Langzeit-Sicherheit bei Kindern $\geq 2$ bis $< 6$ Jahren	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8</li> </ul>
Sicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit	Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 4.6</li> <li>• Patienteninformation Abschnitt 2</li> </ul>
Sicherheit bei Patienten mit Erkrankungen des Reizleitungssystems	Für diese Population werden keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung als notwendig erachtet.
COBI=Cobicistat, EVG=Elvitegravir, FTC=Emtricitabin, TAF=Tenofoviralfenamid	

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR – Produktinformation) und dem Risk-Management-Plan entnommen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Genvoya. Stand der Information: Oktober 2022.
- [2] Gilead. EU Risk Management Plan for Genvoya<sup>®</sup> (Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide). 2022.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Überwachung der Leberfunktion	Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden. (Seite 5, Abschnitt 4.4)	Nein
2.	Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte	Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglukosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglukosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.</p> <p>(Seite 5, Abschnitt 4.4)</p>	
3.	Überwachung auf Immun-Reaktivierungs-Syndrom	<p>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 unter anderem CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.</p> <p>Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können mehrere Monate nach Einleitung der Behandlung auftreten.</p> <p>(Seite 5, Abschnitt 4.4)</p>	Nein
4.	Überwachung auf opportunistische Infektionen	<p>Patienten, die Genvoya oder eine andere antiretrovirale Therapie erhalten, können weiterhin opportunistische Infektionen und sonstige Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln. Deshalb ist auch weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte, die in der Behandlung von Patienten mit Begleiterkrankungen einer HIV-Infektion erfahren sind, erforderlich.</p> <p>(Seite 6, Abschnitt 4.4)</p>	Nein
5.	Überwachung der Nierenfunktion	<p>Nach der Markteinführung wurden in Zusammenhang mit Tenofovirafenamid-haltigen Arzneimitteln Fälle von Nierenfunktionsstörungen, einschließlich akutem Nierenversagen und proximaler renaler Tubulopathie, berichtet. Das potentielle Risiko einer Nephrotoxizität aufgrund einer chronischen Exposition gegenüber niedrigen Tenofovir-Spiegeln bei Einnahme von</p>	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>Tenofoviralfenamid kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor oder bei Therapiebeginn mit Genvoya die Nierenfunktion zu bestimmen und auch während der Therapie bei allen Patienten zu überwachen, sofern klinisch angemessen. Bei Patienten, die eine klinisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion entwickeln oder bei denen Hinweise auf eine proximale renale Tubulopathie vorliegen, sollte ein Absetzen von Genvoya in Erwägung gezogen werden.</p> <p>(Seite 6, Abschnitt 4.4)</p>	
6.	Überwachung auf Hyperkaliämie	<p>Die Plasmakonzentrationen von Drospirenon können sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die Cobicistat enthalten, erhöhen. Aufgrund einer möglichen Hyperkaliämie wird eine klinische Überwachung empfohlen.</p> <p>(Tabelle 1, Abschnitt 4.5)</p>	Nein
7.	Klinische Überwachung	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya sollte die maximale Tagesdosis von Ketoconazol 200 mg nicht überschreiten. Für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung ist besondere Vorsicht geboten und eine enge klinische Überwachung wird empfohlen.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya sollte eine enge klinische Überwachung erfolgen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya sollte die maximale Tagesdosis von Itraconazol 200 mg nicht überschreiten.</p> <p>Wenn die Kombination erforderlich ist, beträgt die empfohlene Rifabutin-Dosis 150 mg dreimal pro Woche an festen Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag). Eine verstärkte Überwachung auf Rifabutin-assoziierte Nebenwirkungen einschließlich Neutropenie und Uveitis ist angezeigt, da mit einer Erhöhung der Desacetyl-Rifabutin-Exposition zu rechnen ist.</p> <p>Telithromycin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya wird eine klinische Überwachung empfohlen.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A-metabolisierten Kortikosteroiden wird nicht empfohlen, es sei denn, der potenzielle Nutzen für den Patienten überwiegt das Risiko; in</p>	Nein

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		<p>diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidwirkungen überwacht werden.</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya werden die sorgfältige Überwachung des Patienten und die Anpassung der Dosierung von Metformin empfohlen.</p> <p><b>Antiarrhythmika:</b> Bei kombinierter Anwendung von Digoxin und Genvoya wird empfohlen, den Digoxinspiegel zu überwachen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Genvoya ist besondere Vorsicht geboten und es wird eine enge klinische Überwachung empfohlen.</p> <p><b>Antihypertensiva:</b> Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe und Genvoya wird eine enge klinische Überwachung empfohlen. Möglicherweise ist eine Verringerung ihrer Dosis erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel und Genvoya wird eine enge klinische Überwachung der therapeutischen Wirkungen und der Nebenwirkungen empfohlen.</p> <p>Die Konzentrationen von Atorvastatin sind erhöht, wenn es gleichzeitig mit Elvitegravir und Cobicistat angewendet wird. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Genvoya sollte unter sorgfältiger Überwachung mit der niedrigst möglichen Dosis von Atorvastatin gestartet werden.</p> <p>Es wird empfohlen, die Dosis des Antidepressivums vorsichtig zu titrieren und die antidepressive Wirkung zu überwachen.</p> <p><b>Immunsuppressiva:</b> Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya wird eine enge therapeutische Überwachung empfohlen.</p> <p><b>Sedativa/Hypnotika:</b> Bei anderen Sedativa/Hypnotika kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die</p>	

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		Überwachung der Wirkstoffkonzentration wird empfohlen. (Tabelle 1, Abschnitt 4.5)	
8.	Überwachung der Blutgerinnung	Warfarin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Genvoya wird empfohlen, die INR (Internationale Normalisierte Ratio) zu überwachen. Nach Absetzen von Genvoya sollte die INR noch einige Wochen lang überwacht werden. (Tabelle 1, Abschnitt 4.5)	Nein
<small>ART=Antiretrovirale Kombinationstherapie, HIV=Humanes Immundefizienzvirus, CMV=Zytomegalie-Virus (Cytomegalovirus), CYP3A=Cytochrom P450 Isoenzym 3A, INR=International Normalisierte Ratio</small>			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben wurden der Produktinformation zu EVG/COBI/FTC/TAF vom Oktober 2022 entnommen [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.*

Die zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26 werden durch den EBM abgebildet.

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

EBM-Version: 3. Quartal 2022

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

- [1] Gilead Sciences Ireland UC. Produktinformation Genvoya. Stand der Information: Oktober 2022.