

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

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

Gilead Sciences GmbH

Modul 3 A

*bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit
HIV-1-Infektion und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-
1-RNA-Kopien/ml*

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

Stand: 05.01.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	44
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	52
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	57
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	57
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	61
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	65
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	70
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	74
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2	78
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	83
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	83
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	84
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	85
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	86
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	89
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	90
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	92
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	92
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	93
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	93
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	113
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	115
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	116
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	117
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4	117

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Leitlinien ab 2007 Hintergrundinformationen zu den Leitlinien – sortiert nach Datum	13
Tabelle 3-2: Leitlinien ab 2008 mit expliziten Empfehlungen zur Therapie – sortiert nach Datum	18
Tabelle 3-3: Vor- und Nachteile potentieller primärer Therapien gemäß DHHS-Guidelines, <i>Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents</i> (2011)	26
Tabelle 3-4: Vor- und Nachteile potentieller primärer Therapien gemäß <i>New York State Department of Health (New York State Department of Health 2010)</i>	28
Tabelle 3-5: Leitlinien-Empfehlungen für die NRTI-Basistherapie in der Initialtherapie (Therapien der Wahl bzw. mit stärkstem Empfehlungsgrad).....	34
Tabelle 3-6: Leitlinien-Empfehlungen für die 3. Komponente in der Initialtherapie (Therapien der Wahl bzw. mit stärkstem Empfehlungsgrad).....	35
Tabelle 3-7: Zulassungsstatus der in der Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten eingesetzten Arzneimittel (Basis: Fachinformationen; alphabetisch sortiert nach Handelsname)	39
Tabelle 3-8: Tagestherapiekosten nach AVR 2011 – sortiert nach Tagestherapiekosten (Schwabe U and Paffrath D 2011).....	43
Tabelle 3-9: Datenquellen des systematischen Reviews	45
Tabelle 3-10: Ein- und Ausschlusskriterien	46
Tabelle 3-11: Ergebnisse der Suchen am 15.08. + 16.08.2011	48
Tabelle 3-12: Klinische und Laborkategorien der CDC-Klassifikation zur Stadieneinteilung der HIV-Erkrankung (RKI 2006)	59
Tabelle 3-13: Epidemiologische Kurzinformation des Robert-Koch Instituts. (RKI 2011a) – Originalzahlen des RKI inkl. Streuungsdaten	67
Tabelle 3-14: Gemeldete HIV-Neu-Diagnosen nach Jahr für Deutschland; Fälle entsprechend der Referenzdefinition des RKI; Datenstand 01.03.2011.....	68
Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	69
Tabelle 3-16: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	70
Tabelle 3-17: Protokoll zum Review: Charakterisierung der Zielpopulation (Kapitel 3.2.1), therapeutischer Bedarf (Kapitel 3.2.2), und der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Kapitel 3.2.3).....	76
Tabelle 3-18: Ergebnisse der Literatursuche am 29.09.2011 für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Abschätzung der Inzidenz in Deutschland.....	77

Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	83
Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	84
Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	84
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	86
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	87
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	88
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	89
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	90
Tabelle 3-27: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Eviplera und anderen Arzneimitteln	102
Tabelle 3-28: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäss den Erfahrungen aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung mit den einzelnen Wirkstoffen von Eviplera in Zusammenhang stehen	111

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Häufigkeit der Verordnungen der einzelnen Regime bei nicht vorbehandelten Patienten in Deutschland in den Jahren 2008 bis 2011 (zweckmäßige Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [<i>Truvada</i> [®] + <i>Sustiva</i> [®]]: <i>gelbe Linie</i>) (IMS 2011)	38
Abbildung 2: Lebenszyklus des HI-Virus und Ansatzpunkte der antiretroviralen Substanzklassen, basierend auf Abbildung im HIV/AIDS Taschenlexikon (Dressler 2008) ..	58
Abbildung 3: Der natürliche Verlauf einer HIV-Infektion (Phillips and Pezzotti 2004)	59
Abbildung 4: Risiko AIDS in Abhängigkeit von CD4-Zellzahl, HIV-RNA und Alter (Phillips & Pezzotti 2004)	60
Abbildung 5: Anteil der Diagnosen im mittleren und späten Diagnosezeitraum in den vier Betroffenenengruppen im Zeitverlauf, 2001-2011 (RKI 2011a)	60
Abbildung 6: Zusammenhang Adhärenz und virologisches Versagen (Paterson et al. 2000) .	62
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Adhärenz, Dauer der Therapieunterbrechung und HIV-RNA-Replikation (Parienti et al. 2010)	63
Abbildung 8: Hazard Ratio der Krankheitsprogression zu AIDS und/oder Tod (Kitahata 2004).....	64
Abbildung 9: HIV/AIDS Inzidenz, Prävalenz und Todesfälle in Deutschland, Ende 2010 (RKI 2011c).....	66
Abbildung 10: Durchschnittliche Adhärenz bei Behandlungskombination und Monat (Bangsberg et al. 2010).....	73
Abbildung 11: Anteil HIV RNA < 50 Kopien/ml nach Adhärenz Level (Bangsberg et al. 2010).....	74
Abbildung 12: Reduktion der Hospitalisierungen unter STR im Vergleich zu Patienten mit mehrfach täglicher Tabletteneinnahme (2+) (Cohen et al. 2011).....	74
Abbildung 13 <i>Eviplera</i> [®] : <i>Forecast</i> für 2012	91

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/r	Geboostet mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ADR	Adverse Drug Reaction
AE	Adverse Event
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alaninaminotransferase
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartataminotransferase
ATR	Atripla®
ATV	Atazanavir
AVR	Arzneiverordnungsreport
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZT	Zidovudin
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
CD4	Cluster of Differentiation 4 Positive Cells
CDC	US Centers for Disease Control and Prevention
CHD	Coronary Heart Disease
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
d4T	Stavudin
D:A:D	Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft

DDD	Defined Daily Dose
DHHS	Department of Health and Human Services
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DLV	Delaviridin
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DRV	Darunavir
EACS	European AIDS Clinical Society
EFV	Efavirenz
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EMA/EMEA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ETR	Etravirin
EU	Europäische Union
FDA	U.S. Food And Drug Administration
FDC	Fixed Dose Combination (Fixkombination)
FTC	Emtricitabin
FTC-TP	Emtricitabintriphosphat
GAM	Generalised Additive Model
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLS	Geometric Least Squares
GMR	Geometric Least Squares Means
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy (Hochaktive antiretrovirale Therapie)
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus Type 1
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life
HSR	Hypersensitivitätsreaktion

HPL	Hochprävalenzländer
IVD	Intravenöser Drogengebrauch
INI	Integraseinhibitor
ITT	Intention to Treat
IU	International Unit
KVX	Kivexa [®]
LPV	Lopinavir
MCS	Mental Component Summary
MEMS	Medication Event Monitoring System
M-MASRI	Modified Medication Adherence Self-Report Inventory
MSM	Männer die Sex Mit Männern Haben
MTC	Mixed Treatment Comparison
N(t)RTI	Nucleotide analog Reverse Transcriptase Inhibitors (Nukleotidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer)
NGC	National Guidelines Clearinghouse
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NNRTI	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (Nicht-nukleosidischer Reverse Transkriptase-Hemmer)
NRTI	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (Nucleosidischer Reverse Transkriptase-Hemmer)
NVP	Nevirapin
ÖAG	Österreichische AIDS-Gesellschaft
OD	Once Daily (Einmal täglich)
PCS	Physical Component Summary Score
PI	Proteaseinhibitor
PK	Pharmacokinetics
PP	Per Protocol
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
QoL	Quality of Life
RAL	Raltegravir

RAMs	Resistance Associated Mutations
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert Koch Institut
RNA	Ribonucleic Acid
RPV	Rilpivirin
RT	Reverse Transcriptase
SAE	Serious Adverse Event
SF-36v2	Short-Form 36 Health Outcomes Survey, Version 2
SGB	Sozialgesetzbuch
SIV	Simian Immunodeficiency Virus
SQV	Saquinavir
STE	Surrogate Threshold Effects
STR	Single Tablet Regimen (Eintablettenregime, Single-Tablet-Regime)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TDF	Tenofoviridisoproxil (vorliegend als Fumarat)
TLOVR	Time to Loss of Virological Response
TMC278	Rilpivirin
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TVD	Truvada [®]
VL	Viral Load
Vres	Virological Failure Based of Resistance Criteria
vs	Versus
WHO	World Health Organization
ZDV	Zidovudin

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Single-Tablet-Regime (STR) Eviplera[®], bestehend aus dem neuen NNRTI-Wirkstoff Rilpivirin sowie den etablierten N(t)RTI-Wirkstoffen Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, wird die Kombination aus den Wirkstoffen Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada[®] + Sustiva[®]*] herangezogen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Gilead Sciences hatte am 26.9.2011 eine Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV beim G-BA beantragt, die am 22.11.2011 in Berlin stattfand und beim G-BA unter der Vorgangsnummer 2011-B-029 geführt wird. Die G-BA Geschäftsstelle stellte in der Beratung dar, dass vom Unterausschuss Arzneimittel die zweckmäßige Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit zwei nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern (Tenofovir/Emtricitabin oder Abacavir/Lamivudin) festgelegt wurde. (G-BA 2011) Damit deckt sich die Festlegung des G-BA mit den eingereichten Unterlagen von Gilead Sciences zum Beratungsgespräch und den Ausarbeitungen im Dossier.

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

Das Nutzendossier für Eviplera[®] 25 mg / 200 mg / 245 mg Filmtabletten (Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) bezieht sich auf das Anwendungsgebiet (gemäß Commission Decision vom 28. November 2011): Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. (Gilead 2011a)

Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit in der antiviralen Therapie wurde für die Wirkstoffkombination Rilpivirin, Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil basierend auf den 48-Wochen-Analysen zur Sicherheit und Wirksamkeit aus zwei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Phase-3-Studien erbracht. (Gilead 2011a)

Die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte auf Basis der folgenden Ausarbeitungen.

Leitlinien (siehe Kriterium 4, §6 Verfahrensordnung: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“)

Im Rahmen einer systematischen Leitlinienrecherche (siehe Kapitel 3.1.3) wurden acht internationale Leitlinien identifiziert, die seit 2008 publiziert wurden und mit Ausnahme der Leitlinie der European AIDS Clinical Society (EACS) dem Entwicklungsstand S3 oder S2 nach AWMF entsprechen.

Nach Aussage des EACS-Exekutivkomitee sieht das EACS von einer Definition nach Evidenzleveln ab, da diese nicht den unterschiedlichen Zulassungsständen und Verfügbarkeiten der Arzneimittel sowie den Versorgungsrealitäten insbesondere in Osteuropa gerecht werden. Einzelne Länder in Europa könnten solche Leitlinien nicht umsetzen. Aufgrund ihrer Bedeutung für die klinische Versorgung in Deutschland wurde die EACS Leitlinie dennoch einbezogen.

Die meisten Leitlinien geben Empfehlungen, wann eine antiretrovirale Therapie begonnen werden soll und welche Therapien geeignet sind. Daneben geben sie Empfehlungen zur Behandlung bei Komorbiditäten, Unverträglichkeiten oder Resistenzen. In allen Leitlinien (mit Ausnahme der EACS-Leitlinie) wurde ein Empfehlungsgrad definiert. Die Stärke der Empfehlung wurde im Allgemeinen abgestuft zwischen „eindeutiger Empfehlung“ und „eindeutiger Ablehnung“. Die entsprechenden Details sind Tabelle 3-1 zu entnehmen.

Tabelle 3-1: Leitlinien ab 2007 Hintergrundinformationen zu den Leitlinien – sortiert nach Datum

Institution und Referenz	Titel der Leitlinie	Stand	Definitionen der Empfehlungsstärken										
Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents and DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) 2011)	Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents “DHHS Guidelines”	Januar 2011	<p>Table 2. Rating Scheme for Recommendations (Updated November 3, 2008)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Strength of Recommendation</th> <th>Quality of Evidence for Recommendation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A: Strong recommendation for the statement</td> <td>I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints</td> </tr> <tr> <td>B: Moderate recommendation for the statement</td> <td>II: One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes</td> </tr> <tr> <td>C: Optional recommendation for the statement</td> <td>III: Expert opinion</td> </tr> </tbody> </table>	Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation	A: Strong recommendation for the statement	I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints	B: Moderate recommendation for the statement	II: One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes	C: Optional recommendation for the statement	III: Expert opinion		
Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation												
A: Strong recommendation for the statement	I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints												
B: Moderate recommendation for the statement	II: One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes												
C: Optional recommendation for the statement	III: Expert opinion												
New York State Department of Health (New York State Department of Health 2010)	Antiretroviral therapy	August 2010	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Rating Scheme for Recommendations</th> </tr> <tr> <th>Strength of Recommendation</th> <th>Quality of Evidence for Recommendation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A: Strong recommendation for the statement.</td> <td>I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints.</td> </tr> <tr> <td>B: Moderate recommendation for the statement.</td> <td>II: One or more well designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes.</td> </tr> <tr> <td>C: Optional recommendation.</td> <td>III: Expert opinion.</td> </tr> </tbody> </table>	Rating Scheme for Recommendations		Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation	A: Strong recommendation for the statement.	I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints.	B: Moderate recommendation for the statement.	II: One or more well designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes.	C: Optional recommendation.	III: Expert opinion.
Rating Scheme for Recommendations													
Strength of Recommendation	Quality of Evidence for Recommendation												
A: Strong recommendation for the statement.	I: One or more randomized trials with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints.												
B: Moderate recommendation for the statement.	II: One or more well designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes.												
C: Optional recommendation.	III: Expert opinion.												

Institution und Referenz	Titel der Leitlinie	Stand	Definitionen der Empfehlungsstärken																						
International AIDS Society – USA Panel (Thompson MA 2010)	Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel	Juli 2010	<p>eBox. Strength of Recommendation and Quality of Evidence Rating Scale</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category, Grade</th> <th>Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Strength of recommendation</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Strong evidence to support the recommendation</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Moderate evidence to support the recommendation</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Insufficient evidence to support a recommendation</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Quality of evidence</td> </tr> <tr> <td>Ia</td> <td>Evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>Evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence</td> </tr> </tbody> </table> <p>Adapted from Gross et al, <i>Clin Infect Dis</i>, 1994.¹</p>	Category, Grade	Definition	Strength of recommendation		A	Strong evidence to support the recommendation	B	Moderate evidence to support the recommendation	C	Insufficient evidence to support a recommendation	Quality of evidence		Ia	Evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials published in the peer-reviewed literature	Ib	Evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature	IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	III	Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence
Category, Grade	Definition																								
Strength of recommendation																									
A	Strong evidence to support the recommendation																								
B	Moderate evidence to support the recommendation																								
C	Insufficient evidence to support a recommendation																								
Quality of evidence																									
Ia	Evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials published in the peer-reviewed literature																								
Ib	Evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																								
IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature																								
IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																								
III	Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence																								
Antinori et al. (Antinori et al. 2011)	Italian Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents and the Diagnostic-clinical Management of HIV-1 Infected Persons	Juli 2010	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Degree of recommendation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Highly recommended.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Moderately recommended.</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Optional.</td> </tr> </tbody> </table>	Degree of recommendation		A	Highly recommended.	B	Moderately recommended.	C	Optional.														
Degree of recommendation																									
A	Highly recommended.																								
B	Moderately recommended.																								
C	Optional.																								

Institution und Referenz	Titel der Leitlinie	Stand	Definitionen der Empfehlungsstärken			
Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG and ÖAG 2010)	Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion	04. 03. 2010				
			Graduierung von Therapie-Leitlinien	I Auf der Basis mindestens einer randomisierten Studie mit klinischen Endpunkten ¹	II Auf der Basis von Surrogatmarkerstudien oder Kohortendaten	III Nach Expertenmeinung
			A Eindeutige Empfehlung	A I	A II	A III
			B Im allgemeinen ratsam	B I	B II	B III
			C Vertretbar	C I	C II	C III
			D Im allgemeinen abzulehnen	D I	D II	D III
			E Eindeutige Ablehnung	E I	E II	E III
<p>Tabelle 1: Graduierung von Therapieleitlinien. ¹Klinische Endpunktstudien werden aufgrund der geänderten Zulassungsbedingungen der FDA und EMEA für neue Substanzen nicht mehr durchgeführt.</p>						

Institution und Referenz	Titel der Leitlinie	Stand	Definitionen der Empfehlungsstärken																											
AWMF-Leitlinien (DAIG and ÖAG 2009)	Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion	01. 09. 2008 gültig bis 01. 09. 2013 Vorversion der online-publizierten Leitlinie von April 2010 (siehe oben)	<p>Tabelle 1: Graduierung von Therapieleitlinien ¹Klinische Endpunktstudien werden aufgrund der geänderten Zulassungsbedingungen der FDA und EMEA für neue Substanzen nicht mehr durchgeführt.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Graduierung von Therapie-Leitlinien</th> <th>I</th> <th>II</th> <th>III</th> </tr> <tr> <th>Auf der Basis mindestens einer randomisierten Studie mit klinischen Endpunkten¹</th> <th>Auf der Basis von Surrogatmarker-Studien</th> <th>Nach Expertenmeinung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A Eindeutige Empfehlung</td> <td>A I</td> <td>A II</td> <td>A III</td> </tr> <tr> <td>B Im allgemeinen ratsam</td> <td>B I</td> <td>B II</td> <td>B III</td> </tr> <tr> <td>C Vertretbar</td> <td>C I</td> <td>C II</td> <td>C III</td> </tr> <tr> <td>D Im allgemeinen abzulehnen</td> <td>D I</td> <td>D II</td> <td>D III</td> </tr> <tr> <td>E Eindeutige Ablehnung</td> <td>E I</td> <td>E II</td> <td>E III</td> </tr> </tbody> </table>	Graduierung von Therapie-Leitlinien	I	II	III	Auf der Basis mindestens einer randomisierten Studie mit klinischen Endpunkten ¹	Auf der Basis von Surrogatmarker-Studien	Nach Expertenmeinung	A Eindeutige Empfehlung	A I	A II	A III	B Im allgemeinen ratsam	B I	B II	B III	C Vertretbar	C I	C II	C III	D Im allgemeinen abzulehnen	D I	D II	D III	E Eindeutige Ablehnung	E I	E II	E III
Graduierung von Therapie-Leitlinien	I	II	III																											
	Auf der Basis mindestens einer randomisierten Studie mit klinischen Endpunkten ¹	Auf der Basis von Surrogatmarker-Studien	Nach Expertenmeinung																											
A Eindeutige Empfehlung	A I	A II	A III																											
B Im allgemeinen ratsam	B I	B II	B III																											
C Vertretbar	C I	C II	C III																											
D Im allgemeinen abzulehnen	D I	D II	D III																											
E Eindeutige Ablehnung	E I	E II	E III																											
British HIV Association (Gazzard 2008)	British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008.	2008	<p>Table A1. Grading of recommendations and levels of evidence</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Recommendation</th> <th>Quality of evidence for recommendations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A: Required, should always be followed</td> <td>I: At least one randomized trial with clinical endpoints</td> </tr> <tr> <td>B: Recommended, should usually be followed</td> <td>II: At least one randomized trial with surrogate markers</td> </tr> <tr> <td>C: Optional</td> <td>III: Observational cohort data IV: Expert opinion based on other evidence</td> </tr> </tbody> </table>	Recommendation	Quality of evidence for recommendations	A: Required, should always be followed	I: At least one randomized trial with clinical endpoints	B: Recommended, should usually be followed	II: At least one randomized trial with surrogate markers	C: Optional	III: Observational cohort data IV: Expert opinion based on other evidence																			
Recommendation	Quality of evidence for recommendations																													
A: Required, should always be followed	I: At least one randomized trial with clinical endpoints																													
B: Recommended, should usually be followed	II: At least one randomized trial with surrogate markers																													
C: Optional	III: Observational cohort data IV: Expert opinion based on other evidence																													

Institution und Referenz	Titel der Leitlinie	Stand	Definitionen der Empfehlungsstärken																						
International AIDS Society – USA Panel (Thompson MA 2010)	Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel	Juli 2010	<p>eBox. Strength of Recommendation and Quality of Evidence Rating Scale</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category, Grade</th> <th>Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Strength of recommendation</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Strong evidence to support the recommendation</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Moderate evidence to support the recommendation</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Insufficient evidence to support a recommendation</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Quality of evidence</td> </tr> <tr> <td>Ia</td> <td>Evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>Ib</td> <td>Evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>IIa</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature</td> </tr> <tr> <td>IIb</td> <td>Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence</td> </tr> </tbody> </table> <p>Adapted from Gross et al, <i>Clin Infect Dis</i>, 1994.¹</p>	Category, Grade	Definition	Strength of recommendation		A	Strong evidence to support the recommendation	B	Moderate evidence to support the recommendation	C	Insufficient evidence to support a recommendation	Quality of evidence		Ia	Evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials published in the peer-reviewed literature	Ib	Evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature	IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings	III	Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence
Category, Grade	Definition																								
Strength of recommendation																									
A	Strong evidence to support the recommendation																								
B	Moderate evidence to support the recommendation																								
C	Insufficient evidence to support a recommendation																								
Quality of evidence																									
Ia	Evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials published in the peer-reviewed literature																								
Ib	Evidence from 1 or more randomized controlled clinical trials presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																								
IIa	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies published in the peer-reviewed literature																								
IIb	Evidence from nonrandomized clinical trials or cohort or case-control studies presented in abstract form at peer-reviewed scientific meetings																								
III	Recommendation based on the panel's analysis of the accumulated available evidence																								

Tabelle 3-2: Leitlinien ab 2008 mit expliziten Empfehlungen zur Therapie – sortiert nach Datum

Institution und Referenz/Stand	Empfehlung ART-Kombinationstherapie	Empfehlung Wirkstoffe	Empfehlungsstärke										
<p>Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, USA “DHHS Guidelines”, Januar 2011 (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents & DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) 2011)</p>	<p>2 NRTI plus NNRTI oder PI oder INI</p>	<p>Preferred Regimens (Regimens with optimal and durable efficacy, favorable tolerability and toxicity profile, and ease of use) The preferred regimens for nonpregnant patients are arranged by order of FDA approval of components other than nucleosides, thus, by duration of clinical experience.</p> <table border="1" data-bbox="763 443 1644 683"> <tr> <td data-bbox="763 443 1240 491"> <p>NNRTI-Based Regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV/TDF/FTC¹ (AI) </td> <td data-bbox="1240 443 1644 523"> <p>Comments</p> <p>EFV should not be used during the first trimester of pregnancy or in women trying to conceive or not using effective and consistent contraception.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="763 491 1240 587"> <p>PI-Based Regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r + TDF/FTC¹ (AI) • DRV/r (once daily) + TDF/FTC¹ (AI) </td> <td data-bbox="1240 523 1644 619"> <p>ATV/r should not be used in patients who require >20 mg omeprazole equivalent per day. Refer to Table 15a for dosing recommendations regarding interactions between ATV/r and acid-lowering agents.</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="763 587 1240 683"> <p>INSTI-Based Regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAL + TDF/FTC¹ (AI) <p>Preferred Regimen² for Pregnant Women</p> <ul style="list-style-type: none"> • LPV/r (twice daily) + ZDV/3TC¹ (AI) </td> <td data-bbox="1240 619 1644 683"></td> </tr> </table> <p>Alternative Regimens (Regimens that are effective and tolerable but have potential disadvantages compared with preferred regimens. An alternative regimen may be the preferred regimen for some patients.)</p> <table border="1" data-bbox="763 735 1644 1034"> <tr> <td data-bbox="763 735 1240 815"> <p>NNRTI-Based Regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV + (ABC or ZDV)/3TC¹ (BI) • NVP + ZDV/3TC¹ (BI) </td> <td data-bbox="1240 735 1644 863"> <p>Comments</p> <p>NVP</p> <ul style="list-style-type: none"> • NVP should not be used in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C)³ • NVP should not be used in women with pre-ARV CD4 count >=250 cells/mm³ or men with pre-ARV CD4 count >=400 cells/mm³. </td> </tr> <tr> <td data-bbox="763 815 1240 975"> <p>PI-Based Regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r + (ABC or ZDV)/3TC¹ (BI) • FPV/r (once or twice daily) + either [(ABC or ZDV)/3TC¹] or TDF/FTC¹ (BI) • LPV/r (once or twice daily) + either [(ABC or ZDV)/3TC¹] or TDF/FTC¹ (BI) </td> <td data-bbox="1240 863 1644 1034"> <p>ABC</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC should not be used in patients who test positive for HLA-B*5701. • Use ABC with caution in patients with high risk of cardiovascular disease or with pretreatment HIV RNA >100,000 copies/mL. (See text.) <p>Once-daily LPV/r is not recommended in pregnant women.</p> </td> </tr> </table> <p>¹3TC may substitute for FTC or vice versa. ²For more detailed recommendations on ARV use in an HIV-infected pregnant woman, refer to the Perinatal Guidelines available at http://aidsinfo.nih.gov/guidelines. ³Refer to Appendix B, Table 7 for the criteria for Child-Pugh classification.</p> <p>The following combinations in the recommended list above are available as fixed-dose combination formulations: ABC/3TC, EFV/TDF/FTC, LPV/r, TDF/FTC, and ZDV/3TC.</p>	<p>NNRTI-Based Regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV/TDF/FTC¹ (AI) 	<p>Comments</p> <p>EFV should not be used during the first trimester of pregnancy or in women trying to conceive or not using effective and consistent contraception.</p>	<p>PI-Based Regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r + TDF/FTC¹ (AI) • DRV/r (once daily) + TDF/FTC¹ (AI) 	<p>ATV/r should not be used in patients who require >20 mg omeprazole equivalent per day. Refer to Table 15a for dosing recommendations regarding interactions between ATV/r and acid-lowering agents.</p>	<p>INSTI-Based Regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAL + TDF/FTC¹ (AI) <p>Preferred Regimen² for Pregnant Women</p> <ul style="list-style-type: none"> • LPV/r (twice daily) + ZDV/3TC¹ (AI) 		<p>NNRTI-Based Regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV + (ABC or ZDV)/3TC¹ (BI) • NVP + ZDV/3TC¹ (BI) 	<p>Comments</p> <p>NVP</p> <ul style="list-style-type: none"> • NVP should not be used in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C)³ • NVP should not be used in women with pre-ARV CD4 count >=250 cells/mm³ or men with pre-ARV CD4 count >=400 cells/mm³. 	<p>PI-Based Regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r + (ABC or ZDV)/3TC¹ (BI) • FPV/r (once or twice daily) + either [(ABC or ZDV)/3TC¹] or TDF/FTC¹ (BI) • LPV/r (once or twice daily) + either [(ABC or ZDV)/3TC¹] or TDF/FTC¹ (BI) 	<p>ABC</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC should not be used in patients who test positive for HLA-B*5701. • Use ABC with caution in patients with high risk of cardiovascular disease or with pretreatment HIV RNA >100,000 copies/mL. (See text.) <p>Once-daily LPV/r is not recommended in pregnant women.</p>	<p>AI</p>
<p>NNRTI-Based Regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV/TDF/FTC¹ (AI) 	<p>Comments</p> <p>EFV should not be used during the first trimester of pregnancy or in women trying to conceive or not using effective and consistent contraception.</p>												
<p>PI-Based Regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r + TDF/FTC¹ (AI) • DRV/r (once daily) + TDF/FTC¹ (AI) 	<p>ATV/r should not be used in patients who require >20 mg omeprazole equivalent per day. Refer to Table 15a for dosing recommendations regarding interactions between ATV/r and acid-lowering agents.</p>												
<p>INSTI-Based Regimen</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAL + TDF/FTC¹ (AI) <p>Preferred Regimen² for Pregnant Women</p> <ul style="list-style-type: none"> • LPV/r (twice daily) + ZDV/3TC¹ (AI) 													
<p>NNRTI-Based Regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV + (ABC or ZDV)/3TC¹ (BI) • NVP + ZDV/3TC¹ (BI) 	<p>Comments</p> <p>NVP</p> <ul style="list-style-type: none"> • NVP should not be used in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh B or C)³ • NVP should not be used in women with pre-ARV CD4 count >=250 cells/mm³ or men with pre-ARV CD4 count >=400 cells/mm³. 												
<p>PI-Based Regimens (in alphabetical order)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r + (ABC or ZDV)/3TC¹ (BI) • FPV/r (once or twice daily) + either [(ABC or ZDV)/3TC¹] or TDF/FTC¹ (BI) • LPV/r (once or twice daily) + either [(ABC or ZDV)/3TC¹] or TDF/FTC¹ (BI) 	<p>ABC</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC should not be used in patients who test positive for HLA-B*5701. • Use ABC with caution in patients with high risk of cardiovascular disease or with pretreatment HIV RNA >100,000 copies/mL. (See text.) <p>Once-daily LPV/r is not recommended in pregnant women.</p>												

Institution und Referenz/Stand	Empfehlung ART-Kombinationstherapie	Empfehlung Wirkstoffe	Empfehlungsstärke												
New York State Department of Health, August 2010 (New York State Department of Health 2010)	2 NRTI plus NNRTI oder PI oder INI	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr style="background-color: #e0e0e0;"> <th colspan="4" style="text-align: center;">TABLE 6-A PREFERRED ANTIRETROVIRAL REGIMENS FOR INITIAL TREATMENT OF HIV-1 INFECTION IN NON-PREGNANT ADULTS AND ADOLESCENTS*</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">Dual N(t)RTI</th> <th style="text-align: center;">+</th> <th style="text-align: center;">NNRTI or</th> <th style="text-align: center;">PI or Integrase Inhibitor</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> • tenofovir plus emtricitabine (co-formulated as Truvada[†]) • tenofovir plus lamivudine </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">+</td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> • efavirenz^{a,b} </td> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> • atazanavir plus ritonavir[‡] • darunavir plus ritonavir (once-daily dosing) • fosamprenavir plus ritonavir (once-daily dosing)[‡] </td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">* Options are listed alphabetically. For recommendations for ART use during pregnancy, see <i>Management of HIV-Infected Pregnant Women Including Prevention of Perinatal HIV Transmission</i>.</p> <p style="font-size: small;">† Fixed-dose combinations should not be used in patients who need dose adjustment due to renal failure.</p> <p style="font-size: small;">‡ See Appendix A for dose adjustments with this antiretroviral combination.</p> <p style="font-size: small;">^a When efavirenz is used with tenofovir + emtricitabine, Atripla, a fixed-dose, three-drug combination pill, can be prescribed.</p> <p style="font-size: small;">^b For women considering pregnancy or likely to become pregnant, efavirenz, or combination pills containing efavirenz, should be avoided. If there are no alternatives for efavirenz in women of childbearing age, clinicians should strongly advise the use of effective contraception and should obtain a pregnancy test before initiation.</p> <p style="font-size: small;">^c Disadvantage to this regimen is bid dosing; however, the benefit of increased tolerability may outweigh the limitation of twice-daily dosing.</p>	TABLE 6-A PREFERRED ANTIRETROVIRAL REGIMENS FOR INITIAL TREATMENT OF HIV-1 INFECTION IN NON-PREGNANT ADULTS AND ADOLESCENTS*				Dual N(t)RTI	+	NNRTI or	PI or Integrase Inhibitor	<ul style="list-style-type: none"> • tenofovir plus emtricitabine (co-formulated as Truvada[†]) • tenofovir plus lamivudine 	+	<ul style="list-style-type: none"> • efavirenz^{a,b} 	<ul style="list-style-type: none"> • atazanavir plus ritonavir[‡] • darunavir plus ritonavir (once-daily dosing) • fosamprenavir plus ritonavir (once-daily dosing)[‡] 	AI
TABLE 6-A PREFERRED ANTIRETROVIRAL REGIMENS FOR INITIAL TREATMENT OF HIV-1 INFECTION IN NON-PREGNANT ADULTS AND ADOLESCENTS*															
Dual N(t)RTI	+	NNRTI or	PI or Integrase Inhibitor												
<ul style="list-style-type: none"> • tenofovir plus emtricitabine (co-formulated as Truvada[†]) • tenofovir plus lamivudine 	+	<ul style="list-style-type: none"> • efavirenz^{a,b} 	<ul style="list-style-type: none"> • atazanavir plus ritonavir[‡] • darunavir plus ritonavir (once-daily dosing) • fosamprenavir plus ritonavir (once-daily dosing)[‡] 												

Institution und Referenz/Stand	Empfehlung ART-Kombinationstherapie	Empfehlung Wirkstoffe	Empfehlungsstärke																		
European AIDS Clinical Society (EACS), April 2011 (European AIDS Clinical Society (EACS) 2011)	2 NRTIs plus NNRTI oder PI	<table border="1" data-bbox="790 339 1572 762"> <thead> <tr> <th data-bbox="790 339 969 416">SELECT 1 DRUG IN COLUMN A AND 1 NRTI COMBINATION IN COLUMN B (*)</th> <th data-bbox="969 339 1111 416">A</th> <th data-bbox="1111 339 1252 416">B</th> <th data-bbox="1252 339 1572 416">REMARKS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="790 416 969 493" rowspan="2">Recommended (**)</td> <td data-bbox="969 416 1111 493"> NNRTI - EFV [†] - NVP [‡] </td> <td data-bbox="1111 416 1252 493"> ABC/3TC ^{iv} or TDF/FTC TDF/FTC </td> <td data-bbox="1252 416 1572 493"> • TDF/FTC co-formulated • ABC/3TC co-formulated • EFV/TDF/FTC co-formulated </td> </tr> <tr> <td data-bbox="969 493 1111 624"> or ritonavir-boosted PI - ATV/r ⁱⁱⁱ - DRV/r ⁱⁱⁱ - LPV/r ^{iv} </td> <td data-bbox="1111 493 1252 624"> ABC/3TC ^{iv} or TDF/FTC </td> <td data-bbox="1252 493 1572 624"> • ATV/r: 300/100 mg qd • DRV/r: 800/100 mg qd • LPV/r: 400/100 mg bid or 800/200 mg qd </td> </tr> <tr> <td data-bbox="790 624 969 762" rowspan="2">Alternative</td> <td data-bbox="969 624 1111 675"> ITI - RAL </td> <td data-bbox="1111 624 1252 675"> TDF/FTC </td> <td data-bbox="1252 624 1572 675"> • RAL: 400 mg bid </td> </tr> <tr> <td data-bbox="969 675 1111 762"> SQV/r FPV/r MVC ^v </td> <td data-bbox="1111 675 1252 762"> • ZDV/3TC • ddl/3TC or FTC ^{vi} </td> <td data-bbox="1252 675 1572 762"> • SQV/r: start with 500/100 mg then change to 1000/100 mg bid after one week • FPV/r: 700/100 mg bid or 1400/200 mg qd • ZDV/3TC co-formulated </td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="790 837 1608 1053"> * Generic HIV drugs are becoming more available and can be used as long as they replace the same drug and do not break recommended fixed dose combinations. ** Only timely registered drugs at the European level are taken into consideration. † EFV: not recommended in pregnant women or women with no reliable and consistent contraception; not active on HIV-2 and HIV-1 group O. ‡ NVP: Use with extreme caution in women with CD4 > 250 and men with CD4 > 400 µL and only if benefits outweigh the risk; not active on HIV-2 and HIV-1 group O. iii Castle study (LPV/r vs. ATV/r) has shown better tolerability of ATV/r and Artemis study (LPV/r vs. DRV/r) better efficacy and greater tolerability of DRV/r. iv ACTG 5142 randomised study showed lower virological efficacy of LPV/r vs. EFV while no PI mutations were seen in the LPV/r plus two nucleoside failures. However, PI mutations were seen on LPV/r + EFV. v Unlicensed in Europe for naive patients. vi ABC contra-indicated if HLA B*5701 positive. Even if HLA B*5701 negative, counseling on HSR risk still mandatory. ABC should be used with caution in patients with a high CVD risk and/or patients with a VL > than 100,000 c/mL. vii Only if unavailability or intolerance to other recommended NRTIs. </p>	SELECT 1 DRUG IN COLUMN A AND 1 NRTI COMBINATION IN COLUMN B (*)	A	B	REMARKS	Recommended (**)	NNRTI - EFV [†] - NVP [‡]	ABC/3TC ^{iv} or TDF/FTC TDF/FTC	• TDF/FTC co-formulated • ABC/3TC co-formulated • EFV/TDF/FTC co-formulated	or ritonavir-boosted PI - ATV/r ⁱⁱⁱ - DRV/r ⁱⁱⁱ - LPV/r ^{iv}	ABC/3TC ^{iv} or TDF/FTC	• ATV/r: 300/100 mg qd • DRV/r: 800/100 mg qd • LPV/r: 400/100 mg bid or 800/200 mg qd	Alternative	ITI - RAL	TDF/FTC	• RAL: 400 mg bid	SQV/r FPV/r MVC ^v	• ZDV/3TC • ddl/3TC or FTC ^{vi}	• SQV/r: start with 500/100 mg then change to 1000/100 mg bid after one week • FPV/r: 700/100 mg bid or 1400/200 mg qd • ZDV/3TC co-formulated	k.A.
SELECT 1 DRUG IN COLUMN A AND 1 NRTI COMBINATION IN COLUMN B (*)	A	B	REMARKS																		
Recommended (**)	NNRTI - EFV [†] - NVP [‡]	ABC/3TC ^{iv} or TDF/FTC TDF/FTC	• TDF/FTC co-formulated • ABC/3TC co-formulated • EFV/TDF/FTC co-formulated																		
	or ritonavir-boosted PI - ATV/r ⁱⁱⁱ - DRV/r ⁱⁱⁱ - LPV/r ^{iv}	ABC/3TC ^{iv} or TDF/FTC	• ATV/r: 300/100 mg qd • DRV/r: 800/100 mg qd • LPV/r: 400/100 mg bid or 800/200 mg qd																		
Alternative	ITI - RAL	TDF/FTC	• RAL: 400 mg bid																		
	SQV/r FPV/r MVC ^v	• ZDV/3TC • ddl/3TC or FTC ^{vi}	• SQV/r: start with 500/100 mg then change to 1000/100 mg bid after one week • FPV/r: 700/100 mg bid or 1400/200 mg qd • ZDV/3TC co-formulated																		

Institution und Referenz/Stand	Empfehlung ART-Kombinationstherapie	Empfehlung Wirkstoffe	Empfehlungsstärke
International AIDS Society – USA Panel, Juli 2010 (Thompson 2010)	2 NRTIs plus ein potentes drittes Mittel aus einer anderen Klasse	<p>Box. Recommended Components of the Initial Antiretroviral Regimen^a</p> <p>Dual nRTI Component Recommended Tenofovir/emtricitabine Available as fixed-dose combination alone and with efavirenz Once daily Low genetic barrier to resistance (emtricitabine) Renal dysfunction, decreased bone mineral density associated with tenofovir influence choice</p> <p>Alternative Abacavir/lamivudine Available as fixed-dose combination Once daily Weaker antiviral efficacy in treatment-naive patients with baseline HIV-1 RNA >100 000 copies/mL than tenofovir/emtricitabine Low genetic barrier (lamivudine) Need to screen for HLA-B*5701^b to reduce risk of abacavir hypersensitivity Abacavir may be associated with increased cardiovascular risk</p> <p>Key Third Agent Recommended Efavirenz^b NNRTI class Available in fixed-dose combination with tenofovir/emtricitabine, which has become standard-of-care comparator regimen in most clinical trials Low genetic barrier Major psychiatric illness, first trimester of pregnancy, or intention to become pregnant influences choice</p> <p>Atazanavir/r^b PI/r class Once daily Widely prescribed when PI/r is chosen for initial therapy Leaves options for future regimens Less lipidogenic potential than lopinavir/r Hyperbilirubinemia, need for acid-reducing agents, and risk of nephrolithiasis influence choice</p> <p>Darunavir/r^c PI/r class Once daily in treatment-naive patients Limited experience in treatment-naive patients, presence of other options in most naive patients, and efficacy in patients with treatment experience, and multidrug-resistant virus influence choice</p> <p>Raltegravir^c INSTI class (only 1 FDA approved at present time) Twice daily Low drug interaction potential Rapid decline in HIV-1 RNA slope after initiation Low genetic barrier</p> <p>Alternatives Lopinavir/r PI/r class Extensive clinical experience Comparator PI/r in many trials Only PI coformulated with ritonavir (heat stable) Can be given once daily in naive patients Potential for hyperlipidemia and gastrointestinal adverse effects influences choice</p> <p>Fosamprenavir/r PI/r class Profile similar to lopinavir/r May be useful when other initial PI/r not tolerated</p> <p>Maraviroc CCR5 antagonist class Targets host protein (viral coreceptor) Need to perform viral tropism assay before use Limited clinical experience in treatment-naive patients Strategically, may be more useful in treatment-experienced patients or when primary (transmitted) drug resistance is present but viral population should be exclusively receptor 3</p> <p>Abbreviations: CCR5, C.C. chemokine receptor 5; FDA, Food and Drug Administration; HIV, human immunodeficiency virus; INSTI, integrase strand transfer inhibitor; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; nRTI, nucleoside or nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; /r, ritonavir boosted. ^aDetails, cautions, considerations, and supporting data^{1,17,33-105} are described in the text. ^bBased on extensive clinical experience. ^cBased on antiviral efficacy and tolerability comparable to that of key third agents but more limited experience in treatment-naive patients.</p>	AIa

Institution und Referenz/Stand	Empfehlung ART-Kombinationstherapie	Empfehlung Wirkstoffe	Empfehlungsstärke																															
Antinori A et al., 2010 (Antinori et al. 2011)	Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabine plus Efavirenz oder Atonovir/r	<p style="text-align: center;">TABLE 6 - Backbone nucleos(t)ide. First choice and alternatives.</p> <table border="1" data-bbox="757 373 1532 639"> <thead> <tr> <th>Choices</th> <th>Pharmacological association [Strength/evidence]</th> <th>Comment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>First Choice</td> <td>TDF/FTC* [AI]</td> <td>Superior to ZDV/3TC; co-formulated; QD.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>TDF/3TC* [BI]</td> <td>Only non-inferior to d4T/3TC, greater risk of resistances at failure compared to TDF/FTC (but not by direct comparison); non co-formulated; QD.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>ABC/3TC**[BI]</td> <td>Only non-inferior to ZDV/3TC; inferior to TDF/FTC in presence of elevated viral loads; in patients with viremia greater than 100,000 copies/mL it must not be used in combination with ATV/r or EFV, but only with LPV/r; lack of data on association with DRV/r and RAL; higher CV risk; co-formulated; QD.</td> </tr> <tr> <td>Alternative</td> <td>AZT/3TC [BI]</td> <td>Less effective; greater toxicity; lower genetic barrier; lack of data on association with DRV/r, ATV/r and RAL; co-formulated; non QD.</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">TABLE 7 - Third drug, first choice.</p> <p>In regards to choice of class for the third agent, consideration should be given to long-term efficacy data, the genetic barrier to resistance and the long-term sequencing strategy.</p> <table border="1" data-bbox="757 719 1532 1270"> <thead> <tr> <th>Choices</th> <th>Drug [Strength/ evidence]</th> <th>Comment</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="6">First Choice</td> <td>EFV* (600 mg) [AI]</td> <td>Standard of care in the majority of randomized clinical studies in which it has consistently shown equivalence or superiority; neuro-psychiatric disturbances in the first 12 weeks administration; QD.</td> </tr> <tr> <td>ATV/r (300/100 mg QD) [AI]</td> <td>Elevated tolerability. Non-inferior to EFV; non-inferior to LPV/r with lower gastrointestinal toxicity and dyslipidaemia. Lack of data on the association with ZDV/3TC; hyperbilirubinaemia; QD.</td> </tr> <tr> <td>NVP** (400 mg) [BI]</td> <td>Criterion of non inferiority to EFV not reached; non-inferior to ATV/r (48 weeks) but greater toxicity; best lipid profile with respect to ATV/r; equivalent to LPV/r (>48 weeks) but greater toxicity. Lack of data on the association with ABC/3TC. BID; QD optional (not authorized in Italy).</td> </tr> <tr> <td>DRV/r (800/100 mg QD) [BI]</td> <td>Limited use in naïve patients. Non-inferiority demonstrated only with respect to LPV/r; lack of comparative studies with EFV or ATV/r. Lower gastrointestinal toxicity and dyslipidaemia than LPV/r. Lack of data on the association with ABC/3TC and ZDV/3TC.</td> </tr> <tr> <td>LPV/r*** (800/200 mg QD or 400/100 BID) [BI]</td> <td>Inferior to EFV at 96 weeks. Standard of care in the majority of comparative studies with other PIs; sole co-formulated PI; greater toxicity; 200 mg of RTV; greater dyslipidaemia and gastrointestinal disturbances than DRV/r and ATV/r; higher number of pills; BID (QD non-inferior to BID but only 48 weeks; QD inferior to DRV/r QD).</td> </tr> <tr> <td>RAL (400 mg BID) [BI]</td> <td>Limited use in naïve patients; non-inferior to EFV with fewer adverse events and dyslipidaemia; Lack of data on the association with ABC/3TC and ZDV/3TC; BID.</td> </tr> </tbody> </table> <p>*EFV must not be used during first trimester of pregnancy, in women planning pregnancy or who may become pregnant due to lack of contraceptive use. **NVP must not be used in women with CD4+ >250 cells/µL or in men with CD4+ >400 cells/µL (higher risk of hepatotoxicity and/or cutaneous rash); in the first two weeks of therapy utilize the induction dose 200 mg/day. Some pilot studies indicate excess early virological failure with use of TDF+3TC+NVP QD; this combination should therefore be avoided, with the TDF/FTC+NVP combination, both QD and BID were found efficacious in randomized studies. Use with care in patients with hepatic viral co-infection. ***LPV/r 400/100 BID is the first choice therapy in pregnant women.</p>	Choices	Pharmacological association [Strength/evidence]	Comment	First Choice	TDF/FTC* [AI]	Superior to ZDV/3TC; co-formulated; QD.		TDF/3TC* [BI]	Only non-inferior to d4T/3TC, greater risk of resistances at failure compared to TDF/FTC (but not by direct comparison); non co-formulated; QD.		ABC/3TC**[BI]	Only non-inferior to ZDV/3TC; inferior to TDF/FTC in presence of elevated viral loads; in patients with viremia greater than 100,000 copies/mL it must not be used in combination with ATV/r or EFV, but only with LPV/r; lack of data on association with DRV/r and RAL; higher CV risk; co-formulated; QD.	Alternative	AZT/3TC [BI]	Less effective; greater toxicity; lower genetic barrier; lack of data on association with DRV/r, ATV/r and RAL; co-formulated; non QD.	Choices	Drug [Strength/ evidence]	Comment	First Choice	EFV* (600 mg) [AI]	Standard of care in the majority of randomized clinical studies in which it has consistently shown equivalence or superiority; neuro-psychiatric disturbances in the first 12 weeks administration; QD.	ATV/r (300/100 mg QD) [AI]	Elevated tolerability. Non-inferior to EFV; non-inferior to LPV/r with lower gastrointestinal toxicity and dyslipidaemia. Lack of data on the association with ZDV/3TC; hyperbilirubinaemia; QD.	NVP** (400 mg) [BI]	Criterion of non inferiority to EFV not reached; non-inferior to ATV/r (48 weeks) but greater toxicity; best lipid profile with respect to ATV/r; equivalent to LPV/r (>48 weeks) but greater toxicity. Lack of data on the association with ABC/3TC. BID; QD optional (not authorized in Italy).	DRV/r (800/100 mg QD) [BI]	Limited use in naïve patients. Non-inferiority demonstrated only with respect to LPV/r; lack of comparative studies with EFV or ATV/r. Lower gastrointestinal toxicity and dyslipidaemia than LPV/r. Lack of data on the association with ABC/3TC and ZDV/3TC.	LPV/r*** (800/200 mg QD or 400/100 BID) [BI]	Inferior to EFV at 96 weeks. Standard of care in the majority of comparative studies with other PIs; sole co-formulated PI; greater toxicity; 200 mg of RTV; greater dyslipidaemia and gastrointestinal disturbances than DRV/r and ATV/r; higher number of pills; BID (QD non-inferior to BID but only 48 weeks; QD inferior to DRV/r QD).	RAL (400 mg BID) [BI]	Limited use in naïve patients; non-inferior to EFV with fewer adverse events and dyslipidaemia; Lack of data on the association with ABC/3TC and ZDV/3TC; BID.	AI
Choices	Pharmacological association [Strength/evidence]	Comment																																
First Choice	TDF/FTC* [AI]	Superior to ZDV/3TC; co-formulated; QD.																																
	TDF/3TC* [BI]	Only non-inferior to d4T/3TC, greater risk of resistances at failure compared to TDF/FTC (but not by direct comparison); non co-formulated; QD.																																
	ABC/3TC**[BI]	Only non-inferior to ZDV/3TC; inferior to TDF/FTC in presence of elevated viral loads; in patients with viremia greater than 100,000 copies/mL it must not be used in combination with ATV/r or EFV, but only with LPV/r; lack of data on association with DRV/r and RAL; higher CV risk; co-formulated; QD.																																
Alternative	AZT/3TC [BI]	Less effective; greater toxicity; lower genetic barrier; lack of data on association with DRV/r, ATV/r and RAL; co-formulated; non QD.																																
Choices	Drug [Strength/ evidence]	Comment																																
First Choice	EFV* (600 mg) [AI]	Standard of care in the majority of randomized clinical studies in which it has consistently shown equivalence or superiority; neuro-psychiatric disturbances in the first 12 weeks administration; QD.																																
	ATV/r (300/100 mg QD) [AI]	Elevated tolerability. Non-inferior to EFV; non-inferior to LPV/r with lower gastrointestinal toxicity and dyslipidaemia. Lack of data on the association with ZDV/3TC; hyperbilirubinaemia; QD.																																
	NVP** (400 mg) [BI]	Criterion of non inferiority to EFV not reached; non-inferior to ATV/r (48 weeks) but greater toxicity; best lipid profile with respect to ATV/r; equivalent to LPV/r (>48 weeks) but greater toxicity. Lack of data on the association with ABC/3TC. BID; QD optional (not authorized in Italy).																																
	DRV/r (800/100 mg QD) [BI]	Limited use in naïve patients. Non-inferiority demonstrated only with respect to LPV/r; lack of comparative studies with EFV or ATV/r. Lower gastrointestinal toxicity and dyslipidaemia than LPV/r. Lack of data on the association with ABC/3TC and ZDV/3TC.																																
	LPV/r*** (800/200 mg QD or 400/100 BID) [BI]	Inferior to EFV at 96 weeks. Standard of care in the majority of comparative studies with other PIs; sole co-formulated PI; greater toxicity; 200 mg of RTV; greater dyslipidaemia and gastrointestinal disturbances than DRV/r and ATV/r; higher number of pills; BID (QD non-inferior to BID but only 48 weeks; QD inferior to DRV/r QD).																																
	RAL (400 mg BID) [BI]	Limited use in naïve patients; non-inferior to EFV with fewer adverse events and dyslipidaemia; Lack of data on the association with ABC/3TC and ZDV/3TC; BID.																																

Institution und Referenz/Stand	Empfehlung ART-Kombinationstherapie	Empfehlung Wirkstoffe	Empfehlungsstärke						
Deutsche AIDS-Gesellschaft (DIAG and ÖAG 2010)	2 NRTI plus NNRTI oder PI oder INI	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: center;">Kombinationspartner 1</th> <th style="width: 5%; text-align: center;"></th> <th style="width: 45%; text-align: center;">Kombinationspartner 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> Nukleosid- /Nukleotidkombinationen Empfohlen <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir/Emtricitabin AII - Abacavir /Lamivudin AII¹ </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">+</td> <td style="vertical-align: top;"> NNRTI Empfohlen <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz AII² - Nevirapin AII³ PI Empfohlen <ul style="list-style-type: none"> - Atazanavir/r AII - Darunavir/r AII - Lopinavir/r AII - Fosamprenavir/r AII Alternative <ul style="list-style-type: none"> - Saquinavir/r BII INI Empfohlen <ul style="list-style-type: none"> - Raltegravir AII </td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">Tabelle 3: Bevorzugte Kombinationen. ¹Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >10⁵ Kopien/mL und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score >20%/10 Jahre). ²Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch ³Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4+ T-Zellen/µl bzw. bei Frauen mit mehr als 250 CD4+ T-Zellen/µl.</p>	Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2	Nukleosid- /Nukleotidkombinationen Empfohlen <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir/Emtricitabin AII - Abacavir /Lamivudin AII¹ 	+	NNRTI Empfohlen <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz AII² - Nevirapin AII³ PI Empfohlen <ul style="list-style-type: none"> - Atazanavir/r AII - Darunavir/r AII - Lopinavir/r AII - Fosamprenavir/r AII Alternative <ul style="list-style-type: none"> - Saquinavir/r BII INI Empfohlen <ul style="list-style-type: none"> - Raltegravir AII 	AII
Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2							
Nukleosid- /Nukleotidkombinationen Empfohlen <ul style="list-style-type: none"> - Tenofovir/Emtricitabin AII - Abacavir /Lamivudin AII¹ 	+	NNRTI Empfohlen <ul style="list-style-type: none"> - Efavirenz AII² - Nevirapin AII³ PI Empfohlen <ul style="list-style-type: none"> - Atazanavir/r AII - Darunavir/r AII - Lopinavir/r AII - Fosamprenavir/r AII Alternative <ul style="list-style-type: none"> - Saquinavir/r BII INI Empfohlen <ul style="list-style-type: none"> - Raltegravir AII 							
AWMF-Leitlinie, (DAIG and ÖAG 2009)	2 NRTI plus NNRTI oder PI	<p>Tabelle 3: Bevorzugte Kombinationen. ¹Einsatz nach negativem Screening auf HLAB5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >105 Kopien/mL und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score >20%). ²Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch bzw. –risiko. ³Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, Männern mit mehr als 400 CD4+ T-Zellen/µl bzw. bei Frauen mit mehr als 250 CD4+ T-Zellen/µl.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: center;">Kombinationspartner 1</th> <th style="width: 5%; text-align: center;"></th> <th style="width: 45%; text-align: center;">Kombinationspartner 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> Nukleosid-/Nukleotidkombinationen Tenofovir/Emtricitabin AII Abacavir /Lamivudin AII¹ </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;">+</td> <td style="vertical-align: top;"> NNRTI Efavirenz AII² Nevirapin AII³ PI Atazanavir/r AII Fosamprenavir/r AII Lopinavir/r AII Saquinavir AII </td> </tr> </tbody> </table>	Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2	Nukleosid-/Nukleotidkombinationen Tenofovir/Emtricitabin AII Abacavir /Lamivudin AII ¹	+	NNRTI Efavirenz AII ² Nevirapin AII ³ PI Atazanavir/r AII Fosamprenavir/r AII Lopinavir/r AII Saquinavir AII	AII
Kombinationspartner 1		Kombinationspartner 2							
Nukleosid-/Nukleotidkombinationen Tenofovir/Emtricitabin AII Abacavir /Lamivudin AII ¹	+	NNRTI Efavirenz AII ² Nevirapin AII ³ PI Atazanavir/r AII Fosamprenavir/r AII Lopinavir/r AII Saquinavir AII							

Institution und Referenz/Stand	Empfehlung ART-Kombinationstherapie	Empfehlung Wirkstoffe	Empfehlungsstärke																
British HIV Association, 2008 (Gazzard et al. 2008)	NNRTI plus 2 NRTI	<p>Table 3 Preferred regimens</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="779 405 875 432">Regimen</th> <th data-bbox="987 405 1010 432">A</th> <th data-bbox="1205 405 1227 432">B</th> <th data-bbox="1384 405 1406 432">C</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="779 464 875 491">Preferred</td> <td data-bbox="987 464 1115 491">Efavirenz*</td> <td data-bbox="1205 464 1332 523">Tenofovir*[†] Abacavir[§]</td> <td data-bbox="1384 464 1534 523">Lamivudine^{†,§} Emtricitabine*[†]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="779 531 875 558">Alternative</td> <td data-bbox="987 531 1144 654">Lopinavir/r Fosamprenavir/r Atazanavir/r Saquinavir/r</td> <td data-bbox="1205 531 1332 590">Didanosine Zidovudine[‡]</td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="779 662 929 689">Specific groups</td> <td data-bbox="987 662 1115 721">Nevirapine Atazanavir**</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Choose one drug from columns A, B and C. Licensing is based on European Medicines Agency (EMA). *Coformulated as Atripla (licensed for virologically suppressed patients only). [†]Coformulated as Truvada. [‡]Coformulated as Combivir. [§]Coformulated as Kivexa. Only when CD4 < 250 cells/μL in female patients and < 400 cells/μL in male patients. **Where there are established cardiovascular disease risk factors and a PI required.</p>	Regimen	A	B	C	Preferred	Efavirenz*	Tenofovir* [†] Abacavir [§]	Lamivudine ^{†,§} Emtricitabine* [†]	Alternative	Lopinavir/r Fosamprenavir/r Atazanavir/r Saquinavir/r	Didanosine Zidovudine [‡]		Specific groups	Nevirapine Atazanavir**			Ib (bezogen auf Efavirenz als 1st-Line-Therapie; keine Angaben zu anderen Empfehlungen).
Regimen	A	B	C																
Preferred	Efavirenz*	Tenofovir* [†] Abacavir [§]	Lamivudine ^{†,§} Emtricitabine* [†]																
Alternative	Lopinavir/r Fosamprenavir/r Atazanavir/r Saquinavir/r	Didanosine Zidovudine [‡]																	
Specific groups	Nevirapine Atazanavir**																		

[Zur besseren Lesbarkeit werden im Folgenden jeweils die entsprechenden deutschen Fertigarzneimittel resp. Wirkstoffe in eckigen Klammern kursiv angegeben. Die in den Leitlinien genannten Wirkstoffe bzw. Arzneimittel sind in Standarddruck angegeben.]

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: “DHHS Guidelines” (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents & DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) 2011)

Das *Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents* ist dem Department of Health and Human Services (DHHS) unterstellt und eine Arbeitsgruppe des Office of AIDS Research Advisory Council.

Es empfiehlt folgende NRTI-, PI- oder INI-basierte Schemata:

- Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Atripla*[®]]
- Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil + Atazanavir + Ritonavir [*Truvada*[®] + *Reyataz*[®] + *Norvir*[®]]
- Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil + Darunavir + Ritonavir [*Truvada*[®] + *Prezista*[®] + *Norvir*[®]]
- Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil + Raltegravir [*Truvada*[®] + *Isentress*[®]]

Fußnote: Emtricitabin [enthalten in *Truvada*[®] und *Atripla*[®]] kann durch Lamivudin [*EpiVir*[®]] ersetzt werden und *vice versa*

In einer Tabelle listet es die Vor- und Nachteile der verschiedenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen auf. Die Inhalte der Tabelle sind im Originaltext in Tabelle 3-3 wiedergegeben.

Tabelle 3-3: Vor- und Nachteile potentieller primärer Therapien gemäß DHHS-Guidelines, *Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2011)*

Wirkstoff / Wirkstoffgruppe	Vorteile	Nachteile
NNRTI	Long half-lives	Low genetic barrier to resistance (single mutation confers resistance for EFV, NVP, and DLV); greater risk of resistance at the time of failure or treatment interruption Potential for cross resistance Skin rash Potential for CYP450 drug interactions Transmitted resistance to NNRTIs more common than resistance to PIs
PI	Higher genetic barrier to resistance PI resistance uncommon with failure (boosted PIs)	Metabolic complications (e.g., dyslipidemia, insulin resistance, hepatotoxicity) Gastrointestinal adverse effects CYP3A4 inhibitors and substrates: potential for drug interactions (more pronounced with RTV-based regimens)
INI (Raltegravir)	Virologic response noninferior to EFV Fewer drug-related adverse events and lipid changes than EFV No food effect Fewer drug-drug interactions than PI- or NNRTI-based regimens	Less long-term experience in ART-naïve patients than with boosted PI- or NNRTI-based regimens Twice-daily dosing Lower genetic barrier to resistance than with boosted PI-based regimens No data with NRTIs other than TDF/FTC in ART-naïve patients
Efavirenz	Virologic responses equivalent or superior to all comparators to date Lowest pill burden; once-daily dosing Fixed-dose combination with TDF/FTC	Neuropsychiatric side effects Teratogenic in nonhuman primates, and several cases of neural tube defect reported in infants of women with first-trimester exposure. EFV is contraindicated in first trimester of pregnancy; avoid use in women with pregnancy potential. Dyslipidemia
Nevirapin	No food effect Fewer lipid effects than EFV	Higher incidence of rash than with other NNRTIs, including rare but serious hypersensitivity reactions (Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis) Higher incidence of hepatotoxicity than with other NNRTIs, including serious and even fatal cases of hepatic necrosis Contraindicated in patients with moderate or severe (Child-Pugh B or C) hepatic impairment Some data suggest that ART-naïve patients with high pre-NVP CD4 counts (>250 cells/mm ³ for females, >400 cells/mm ³ for

Wirkstoff / Wirkstoffgruppe	Vorteile	Nachteile
		<p>males) are at higher risk of symptomatic hepatic events. NVP is not recommended in these patients unless benefit clearly outweighs risk.</p> <p>Early virologic failure of NVP + TDF + (FTC or 3TC) in small clinical trials</p> <p>Fewer clinical trial data than for EFV</p>

New York State Department of Health (New York State Department of Health 2010)

Als duale N(t)RTI-Basistherapie empfiehlt die Leitlinie Tenofoviridisoproxil kombiniert mit Emtricitabin [*Truvada*[®]] oder mit Lamivudin [*Viread*[®] + *Epivir*[®]]. Zur Kombination werden die nicht nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI) Efavirenz [*Sustiva*[®]] oder in *Atripla*[®]] oder Nevirapin [*Viramune*[®]] empfohlen. Die Leitlinie weist darauf hin, dass bei Nevirapin eine höhere Lebertoxizität beobachtet wurde, für die nach Meta-Analysen von prospektiven Studien und Kohorten (Grigoryan et al. 2009) weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung und höhere prätherapeutische CD4-Zellzahlen sowie eine vorbestehende Lebererkrankung Risikofaktoren darstellen. Daher sollten Frauen mit CD4-Zellzahlen > 250/μl und Männer mit einer CD4-Zellzahl > 400/μl zu Therapiebeginn kein Nevirapin erhalten.

Neben den NNRTI werden Protease- (PI) und Integraseinhibitoren (INI) aufgeführt. Die Vor- und Nachteile von NNRTI und Proteaseinhibitoren nach *New York State Department of Health* sind in Tabelle 3-4 aufgeführt.

Tabelle 3-4: Vor- und Nachteile potentieller primärer Therapien gemäß *New York State Department of Health (New York State Department of Health 2010)*

TABLE 5 ADVANTAGES AND DISADVANTAGES OF CLASS-SPARING REGIMENS				
Regimen	Regimen Possible Advantages	Regimen Possible Disadvantages	Drug Interaction Complications	Impact on Future Options
PI-based ART regimen (NNRTI- and FI-sparing)	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical, virologic, and immunologic efficacy well-documented • Continued benefits sometimes seen despite viral breakthrough • Resistance requires multiple mutations, except in the case of nelfinavir • Avoids NNRTI- and FI-associated side effects • Targets HIV at two steps of viral replication (RT and PR) 	<ul style="list-style-type: none"> • May be difficult to use and adhere to because of complex dosing schedule and number of pills • Long-term side effects may include fat redistribution,* hyperlipidemia, and insulin resistance 	<ul style="list-style-type: none"> • Mild to severe inhibition of cytochrome P450 pathway; ritonavir is most potent inhibitor, but this effect can be exploited to boost levels of other PIs 	<ul style="list-style-type: none"> • Preserves NNRTIs and FIs for use in treatment failure • Protease resistance mutations prime the development of additional mutations that may confer cross-resistance to the other PIs
NNRTI-based ART regimen (PI-sparing)	<ul style="list-style-type: none"> • Avoids PI- and FI-related side effects • Generally easier to use and adhere to compared with PIs • Efavirenz-based regimens may be more potent than regimens containing a single PI 	<ul style="list-style-type: none"> • Comparability to PI-containing regimens with regard to clinical endpoints unknown • Resistance conferred by a single or few mutations • Nevirapine-based regimens may be less effective in patients with high baseline viral loads or low CD4 counts 	<ul style="list-style-type: none"> • Fewer drug-drug interactions compared with PIs 	<ul style="list-style-type: none"> • Preserves PIs and FIs for later use • Resistance usually leads to cross-resistance across entire NNRTI class

European AIDS Clinical Society (EACS) (European AIDS Clinical Society (EACS) 2011)

In der Europäischen Leitlinie werden keine Empfehlungsgrade gegeben, die Aussagen und Tabellen werden nicht mit Studien belegt. Aufgrund ihrer Bedeutung wird die Leitlinie hier dennoch aufgeführt. Experten aus allen europäischen Ländern entwickeln gemeinsam die EACS Leitlinie und halten diese durch häufige Updates ständig aktuell. Diese dienen dann als Leitfaden für die Entwicklung der jeweiligen nationalen Leitlinien, in denen dann auch die relevanten Empfehlungsstärken zugeordnet werden. Zu den Empfehlungen für die Initialtherapie bei nicht vorbehandelten Patienten liegt eine Tabelle vor, in der mögliche empfohlene und alternative Anteile einer Kombinationstherapie aufgeführt werden (siehe Tabelle 3-2).

Als NRTI werden Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] und Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] empfohlen. Einschränkungen für Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] sind: Kontraindikation bei HLA-B*5701-positiven Patienten sowie Anwendung von Abacavir mit Vorsicht bei Patienten mit einer Viruslast von mehr als 100.000 Kopien/ml.

Als dritte Komponente werden die NNRTI Efavirenz [*Sustiva*[®] oder in *Atripla*[®]] oder Nevirapin [*Viramune*[®]] empfohlen. Für Nevirapin [*Viramune*[®]] werden ebenfalls Einschränkungen angegeben: Anwendung mit extremer Vorsicht (*extreme caution*) bei CD4-Zellzahlen von über 250/µl bei Frauen und über 400/µl bei Männern sowie keine Wirkung (*not active*) bei HIV-2 oder HIV Gruppe 0.

Gleichrangig werden Proteaseinhibitoren empfohlen: jeweils geboostetes Atazanavir [*Reyataz*[®] + *Norvir*[®]], Darunavir [*Prezista*[®] + *Norvir*[®]], Lopinavir [*Kaletra*[®]] oder Saquinavir [*Invirase*[®] + *Norvir*[®]].

Raltegravir [*Isentress*[®]] wird nur als Alternative zu den NNRTI bzw. Proteaseinhibitoren aufgeführt.

International AIDS Society – USA Panel (Thompson MA 2010)

Die International AIDS Society (USA Panel) wurde im Jahr 1995 gegründet, um Evidenzbasierte Empfehlungen für die ART bei HIV-infizierten Erwachsenen in Industrieländern zu erarbeiten. Die hier aufgenommene Leitlinie von April 2010 stellt eine Aktualisierung der Vorversion von 2008 dar.

Die Leitlinie empfiehlt für die Initialtherapie generell die Kombination von zwei NRTI plus NNRTI oder PI oder INI, die Empfehlungsstärke unterscheidet zwischen „recommended“ und „alternative“.

Als duale NRTI-Komponente wird Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] empfohlen (A1a).

Falls diese nicht verwendet werden kann, können alternativ Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] eingesetzt werden – vorausgesetzt, dass der Test auf HLA-B*5701 negativ ist. Zudem soll bedacht werden, dass Abacavir in klinischen Studien eine schlechtere Effektivität bei höherer Viruslast (> 100.000 Kopien/ml) gezeigt hat (AIIa), sowie dass ein möglicher Zusammenhang mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beschrieben wurde (AIIa). Zidovudin/Lamivudin [*Combivir*[®] oder *Retrovir*[®] + *Epivir*[®]] sollten nur verwendet werden, wenn die vorgenannten Kombinationen nicht in Frage kommen.

Als dritte Komponente werden Efavirenz [*Sustiva*[®]] (AIIa), Atazanavir/r [*Reyataz*[®] + *Norvir*[®]] (AIIa), Darunavir/r [*Prezista*[®] + *Norvir*[®]] (AIIa) oder Raltegravir [*Isentress*[®]] (AIIa) empfohlen. Die Leitlinie weist darauf hin, dass für Efavirenz und Atazanavir/r mehr Evidenz vorliegt als für Darunavir/r [*Prezista*[®] + *Norvir*[®]] oder Raltegravir [*Isentress*[®]]. Nevirapin [*Viramune*[®]] sollte in der Initialtherapie als Alternative nur angewendet werden, wenn die CD4-Zellzahl weniger als 250/µl (Frauen) bzw. weniger als 400/µl (Männer) beträgt (BI).

Italienische Leitlinie (Antinori et al. 2011)

Die italienische Leitlinie zur Anwendung antiviraler Therapien bei HIV-infizierten Personen wurde in der publizierten 38-seitigen englischsprachigen Kurzfassung (die Vollversion liegt lediglich auf Italienisch vor) ausgewertet. Die Leitlinie wurde evidenzbasiert erstellt und ist vom Gesundheitsministerium sowie dem *Istituto Superiore di Sanità* und dem *National AIDS Centre* anerkannt.

Die Leitlinie empfiehlt als Basistherapie die Kombination von NRTI sowie als dritte Komponente eine Substanz aus einer anderen Wirkstoffklasse. Eine Besonderheit in dieser Leitlinie ist die Empfehlung von Substanzen mit unterschiedlicher Empfehlungsstärke (AI bzw. BI) als *first choice*.

Als *first choice* werden folgende Kombinationen empfohlen, von denen nur Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] (AI) den höchsten Empfehlungsgrad erhalten hat:

- Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] (AI)
- Tenofovirdisoproxil + Lamivudin [*Viread*[®] + *Epivir*[®]] (BI)
- Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] (BI)

Als dritte Komponente werden Efavirenz [*Sustiva*[®]] (AI) und Atazanavir/r [*Reyataz*[®] + *Norvir*[®]] (AI) empfohlen; eine niedrigere Empfehlungsstärke in der Kategorie *first choice* haben Nevirapin [*Viramune*[®]] (BI), Darunavir/r [*Prezista*[®] + *Norvir*[®]] (BI), Lopinavir [*Kaletra*[®]] (BI) oder Raltegravir [*Isentress*[®]] (BI). Es werden jeweils Einschränkungen für die Substanzen mit der Empfehlung BI spezifiziert (siehe Tabelle 3-3). Die Nachteile von anderen PI als Atazanavir/r gegenüber Efavirenz [*Sustiva*[®]] werden herausgearbeitet (teils Unterlegenheit, teils schlechtere Datenlage).

Deutsche AIDS-Gesellschaft und Österreichische AIDS-Gesellschaft (2010) (DAIG and ÖAG 2010)

Die Leitlinie der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG) aus 2010 stellt eine Aktualisierung der Vorversion von 2008 dar.

Die deutsch-österreichische Leitlinie empfiehlt als Nukleosid-/Nukleotidkombinationen Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] oder Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]]. Die Einstufung der Kombination Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] als „empfohlen“ erfolgt unter der Voraussetzung, dass es ausschließlich bei HLA-B*5701-negativen Patienten eingesetzt wird, da das genetische Gewebemerkmals HLA-B*5701 mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer allergischen Reaktion, der sogenannten Hypersensitivitätsreaktion (HSR), unter Abacavir assoziiert ist. Dies betrifft zwischen 1 und 10 % aller Patienten. Ein entsprechender Gentest ist somit vor Therapiebeginn erforderlich. (Middleton et al. 2003)

Die Leitlinie weist darauf hin, dass die Kombination von Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] und Lopinavir/r [*Kaletra*[®]] eine mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] und Lopinavir/r [*Kaletra*[®]] vergleichbare Wirkung ergab. (Smith 2009) Die ASSERT Studie (Stellbrink 2009) hingegen zeigte für die Kombination von Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] und Efavirenz [*Sustiva*[®]] gegenüber Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] und Efavirenz [*Sustiva*[®]] eine geringe, aber signifikante virologische Unterlegenheit. Die ACTG A5202-Studie ergab eine virologische Unterlegenheit von Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] gegenüber Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] bei einer Plasmavirämie von > 100.000 Kopien/ml sowohl in Kombination mit geboostetem Atazanavir [*Reyataz*[®] + *Norvir*[®]] als auch mit Efavirenz [*Sustiva*[®]]. Der Unterschied war allerdings nicht signifikant bei < 100.000 Kopien/ml. (Sax et al. 2011)

Aus diesem Grund und aufgrund von Hinweisen auf das kardiovaskuläre Risikopotential sollte Abacavir bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko nur alternativ eingesetzt werden. In der D:A:D und der SMART-Studie wiesen Patienten mit einer kardiovaskulären Risikokonstellation signifikant häufiger Myokardinfarkte auf, wenn sie mit Abacavir behandelt wurden. (Phillips et al. 2008; Sabin et al. 2008) Bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sollte Abacavir daher nur alternativ eingesetzt werden.

Als dritten Kombinationspartner empfiehlt die Leitlinie NNRTI, PI oder INI-

Als NNRTI werden Efavirenz [*Sustiva*[®]] (AII) in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] und Nevirapin [*Viramune*[®]] (AII) in Kombination mit 2 NRTI empfohlen bei folgenden Spezifizierungen:

Efavirenz [*Sustiva*[®]] ist geboostetem Lopinavir [*Kaletra*[®]] und nicht mit Ritonavir geboosteten PI virologisch überlegen. Efavirenz [*Sustiva*[®]] weist eine gute Langzeitwirksamkeit auf. Für Nevirapin [*Viramune*[®]] gibt es weniger Daten aus

randomisierten prospektiven Langzeitstudien zur Initialtherapie. In zwei prospektiven randomisierten Studien hat es sich als ähnlich wirksam wie Efavirenz [*Sustiva*[®]] erwiesen. (Nunez et al. 2002; van Leth et al. 2004)

Nebenwirkungen beider Substanzen umfassen Erkrankungen der Haut und Hepatotoxizität. Die Raten der Nebenwirkungen zu Erkrankungen der Haut sind bei beiden Substanzen etwa gleich; bei Nevirapin [*Viramune*[®]] wurde eine etwas höhere Lebertoxizität beobachtet, für die nach Meta-Analysen von prospektiven Studien (De Lazzari et al. 2008) und Kohorten (Kesselring 2009) weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung und höhere prätherapeutische CD4-Zellzahlen sowie eine vorbestehende Lebererkrankung Risikofaktoren darstellen. Daher sollten Frauen mit CD4-Zellzahlen > 250/μl und Männer mit einer CD4-Zellzahl > 400/ μl kein Nevirapin [*Viramune*[®]] erhalten. Unter Efavirenz [*Sustiva*[®]] wurden Fettstoffwechselstörungen und vor allem in den ersten Wochen zentralnervöse Nebenwirkungen beobachtet. In der Schwangerschaft ist Efavirenz [*Sustiva*[®]] wegen Teratogenität im Tierversuch kontraindiziert, und eine Schwangerschaft sollte zuverlässig verhindert werden.

Als Proteaseinhibitoren werden geboostetes Atazanavir [*Reyataz*[®] + *Norvir*[®]] (AII) und geboostetes Darunavir [*Prezista*[®] + *Norvir*[®]] (AII) empfohlen. Wesentliche Nebenwirkung von Atazanavir [*Reyataz*[®]] ist ein Ikterus durch Bilirubin-Konjugationsstörung. Für Darunavir [*Prezista*[®]] werden Übelkeit, Diarrhoe und selten Exantheme angegeben.

Mit gleicher Evidenzstufe (AII) wird geboostetes Lopinavir [*Kaletra*[®]] empfohlen. Wesentliche Nebenwirkungen sind gastrointestinal (Übelkeit, Diarrhoe, Flatulenz) und metabolisch (Anstieg der Serumlipide). In der D:A:D-Kohorte wurde eine kumulative Erhöhung des kardiovaskulären Risikos unter Lopinavir/r beobachtet. (Lundgren 2009)

Ein vergleichbares Wirkungs - und Sicherheitsprofil ist für geboostetes Fosamprenavir [*Telzir*[®] + *Norvir*[®]] bekannt, das mit Grad AII empfohlen wird.

Als weitere Möglichkeit für die dritte Komponente der Behandlung wird der Integraseinhibitor Raltegravir [*Isentress*[®]] (AII) empfohlen.

AWMF-Leitlinie (DAIG and ÖAG 2009)

Die AWMF empfiehlt in ihrer Leitlinie von 2008 (einer Vorversion der oben dargestellten Deutsch-Österreichischen Leitlinie von 2010) Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] oder Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] in Kombination mit einem NNRTI (Efavirenz [*Sustiva*[®]], Nevirapin [*Viramune*[®]]) oder PI (Atazanavir/r [*Reyataz*[®] + *Norvir*[®]], Fosamprenavir/r [*Telzir*[®] + *Norvir*[®]], Lopinavir/r [*Kaletra*[®]] oder Saquinavir/r [*Invirase*[®] + *Norvir*[®]]). Sie weist darauf hin, dass zum Nutzen von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] vs. Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] widersprüchliche Auswertungen vorliegen. Vorteile der Kombination zweier NRTI mit einem NNRTI seien die sehr gute Wirksamkeit,

die einfache Applikation und ein niedrigeres Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen. Vorteil der Kombination zweier NRTI mit einem PI sei eine geringere Resistenzentwicklung bei nur wenig geringerer Wirksamkeit.

British HIV Association (Gazzard et al 2008)

Die British HIV Association empfiehlt Efavirenz [*Sustiva*[®] oder in *Atripla*[®]] als 1st-Line-Therapie für alle Patienten (Level Ib). Geboostete Proteaseinhibitoren sollten besonderen Patientengruppen vorbehalten bleiben, wie solche mit primärer Resistenz gegenüber NRTI und/oder NNRTI, Frauen mit Kinderwunsch und einigen Patienten mit psychiatrischen Problemen (Level IV). Nevirapin [*Viramune*[®]] sollte Frauen mit Kinderwunsch und Patienten mit psychischen Störungen vorbehalten bleiben und lediglich unter Berücksichtigung der CD4-Zellzahlen eingesetzt werden (Level Ib). Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] oder Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] sollten die Therapie der Wahl für die NRTI-Basistherapie sein in Kombination mit Efavirenz [*Sustiva*[®]] (Level Ib). Allerdings sollte Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] HLA-B*5701-negativen Patienten vorbehalten bleiben und bei Patienten mit einer Viruslast von über 100.000 Kopien/ml oder signifikanten Risiken für koronare Herzkrankheit mit Vorsicht eingesetzt werden (Level IV). Zidovudin/Lamivudin [*Combivir*[®]] sei die Therapie der Wahl bei Patienten, bei denen eine Mutter-Kind-Übertragung verhindert werden muss (Level Ib).

Zusammenfassung Leitlinien

Die Empfehlungen der Leitlinien fokussieren als NRTI-Basistherapie auf die Regime

- Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]],
- Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] und
- Tenofovirdisoproxil + Lamivudin [*Viread*[®] + *Epivir*[®]].

Die vorrangige Bedeutung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] wird in Tabelle 3-5 ersichtlich, in der die Therapien der Wahl bzw. die Therapien mit dem stärksten Empfehlungsgrad synoptisch dargestellt sind.

Tabelle 3-5: Leitlinien-Empfehlungen für die NRTI-Basistherapie in der Initialtherapie (Therapien der Wahl bzw. mit stärkstem Empfehlungsgrad)

Guideline	Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	Abacavir/Lamivudin	Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil/
Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents, DHHS Guideline AI	X		X
New York State Department of Health AI	X		X
EACS	X	X	
International AIDS Society – USA Panel AIa	X		
Italienische Leitlinien, Antinori et al. (AI)	X		
DAIG/ÖAG AII	X	X	
AWMF-Leitlinie AII	X	X	
British HIV Association	X	X	X

Als dritte Komponente empfehlen die Leitlinien Efavirenz [*Sustiva*[®] oder in *Atripla*[®]], Nevirapin [*Viramune*[®]], Proteaseinhibitoren und Integraseinhibitoren (Tabelle 3-6). Auf Einschränkungen in der Anwendung (Schwangerschaft, CD4-Zellzahl etc.) geht die folgende Tabelle nicht ein.

Tabelle 3-6: Leitlinien-Empfehlungen für die 3. Komponente in der Initialtherapie (Therapien der Wahl bzw. mit stärkstem Empfehlungsgrad)

Guideline	Efavirenz	Nevirapin	Protease-Inhibitoren	Integrase-Inhibitoren
Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents, DHHS Guideline AI	X		X	X
New York State Department of Health AI	X		X	X
EACS	X	X	X	
International AIDS Society – USA Panel AIa	X		X	X
Italienische Leitlinien, Antinori et al. AI	X		X	
DAIG/ÖAG AII	X	X	X	X
AWMF-Leitlinie AII	X	X	X	
British HIV Association „Preferred“	X			

Ergänzende Ausführungen zur Vergleichbarkeit von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] und Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]]

Wie im Folgenden aufgeführt wird die Evidenz hinsichtlich unterschiedlicher Effektivität und Verträglichkeit der beiden NRTI-Basistherapien derzeit kontrovers diskutiert.

Die HEAT Studie verglich die Effektivität der Basistherapien Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] und Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] jeweils in Kombination mit Ritonavir-geboostertem Lopinavir/r [*Kaletra*[®]] bei 688 nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten. (Smith et al. 2009) Die Studienergebnisse zu Woche 48 und 96 zeigen eine Nicht-Unterlegenheit von Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] im Vergleich zu Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] hinsichtlich der definierten Endpunkte. Allerdings beeinträchtigen eine hohe „lost-to-follow-up“, Abbruchraten bzw. relativ niedrige Ansprechraten (58 % bei Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] und 60 % bei Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]]) die Aussagekraft der Studie.

Die 96-Wochen-Daten der STEAL-Studie basierend auf 357 vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten zeigen eine vergleichbare virologische Effektivität von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [*Truvada*[®]] bzw. Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]]. Allerdings kam es unter Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] häufiger zu nicht-AIDS-assoziierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, insbesondere kardiovaskulärer Natur. (Martin et al. 2009)

Die BICOMBO-Studie verglich 333 virologisch supprimierte Patienten unter Lamivudin-haltigen antiretroviralen Regimen, welche randomisiert entweder Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [*Truvada*[®]] oder Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] erhielten. Die 48-Wochen-Daten zeigten eine Unterlegenheit der Kombination aus Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] im Vergleich zu Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [*Truvada*[®]] hinsichtlich des vordefinierten Endpunktes virologisches Versagen. Grad 3 oder 4 unerwünschte Ereignisse waren häufiger bei Patienten, die Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] erhielten. (Martinez et al. 2009)

In der ASSERT-Studie wurde die Effektivität, Sicherheit und renale Verträglichkeit der beiden Basistherapien Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [*Truvada*[®]] und Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] jeweils in Kombination mit Efavirenz bei 385 HIV-1-infizierten nicht vorbehandelten Patienten über 48 Wochen hinweg untersucht. Die virologische Effektivität von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [*Truvada*[®]] war der von Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] überlegen, bei der renalen Verträglichkeit zeigten sich keine Unterschiede im Bereich der glomerulären Filtrationsrate. (Post et al. 2010)

In der ACTG-A5202-Studie wurden die Basistherapien Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [*Truvada*[®]] und Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] in Kombination mit Efavirenz [*Sustiva*[®]] oder Ritonavir-geboostertem Atazanavir [*Reyataz*[®]] bei 1864 nicht vorbehandelten HIV-1-infizierten Patienten verglichen. Hierbei wurde nach hoher und geringer Ausgangsviruslast stratifiziert. Bei Patienten mit hoher Ausgangsviruslast zeigte Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] eine virologische Unterlegenheit und geringere Verträglichkeit. Letzteres wurde durch eine höhere Inzidenz mittlerer und schwerer unerwünschter Ereignisse sowie Abweichungen der Laborwerte belegt. In Folge wurde das Stratum mit hoher Ausgangsviruslast im Rahmen einer ersten Zwischenanalyse durch ein unabhängiges Data Safety Monitoring Board entblindet. (Sax et al. 2011)

Insgesamt erscheint Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] im Studienvergleich der virologischen Effektivität entweder gleichwertig oder der Kombination aus Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [*Truvada*[®]] unterlegen. In einem Teil der Studien wurde eine schlechtere Verträglichkeit von Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] unter anderem bei kardiovaskulären Aspekten gezeigt. Diese Aspekte schlagen sich in Leitlinienempfehlungen nieder, in denen Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] meist nur mit Einschränkungen empfohlen wird.

Behandlung nicht vorbehandelter Patienten in Deutschland (siehe §6 (3) Verfahrensordnung: „Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat“)

Die Leitlinienempfehlungen spiegeln sich teilweise in der praktischen Anwendung in Deutschland wider. Nach Auswertungen von IMS wurden in 2010 folgende Regime in absteigender Häufigkeit in Deutschland (QI-QIV 2010) bei nicht vorbehandelten Patienten eingesetzt (siehe auch

): (IMS 2011)

Truvada [®] + Sustiva [®]	13,2%
Truvada [®] + Kaletra [®]	11,6%
Truvada [®] + Prezista [®] + Norvir [®]	11,5%
Atripla [®]	9,5%
Truvada [®] + Viramune [®]	8,5%
Truvada [®] + Reyataz [®] + Norvir [®]	8,5%
Truvada [®] + Isentress [®]	5,7%
Combivir [®] + Kaletra [®]	3,2%
Kivexa [®] + Viramune [®]	1,4%
Truvada [®] + Reyataz [®] + Norvir [®]	1,2%

Aus diesen Daten wird die bevorzugte Verordnung von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [*Truvada*[®]] als Basistherapie deutlich (60 %), das insbesondere gemeinsam mit Efavirenz [*Sustiva*[®] oder in *Atripla*[®]] und den Proteaseinhibitoren (Lopinavir/r [*Kaletra*[®]] und Darunavir/r [*Prezista*[®] + *Norvir*[®]]) eingesetzt wird. Abacavir + Lamivudin [*Kivexa*[®]] als am zweithäufigsten empfohlene NRTI-Kombination wird deutlich seltener als Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [*Truvada*[®]] verordnet. Die in manchen Leitlinien ebenfalls empfohlene Kombination aus Tenofoviridisoproxil + Lamivudin [*Viread*[®] + *Epivir*[®]] ist nicht als Fixkombination erhältlich und spielt in der deutschen Verordnungspraxis keine relevante Rolle.

Bei den dritten Kombinationspartnern wird Efavirenz als Bestandteil des *Truvada*[®]-*Sustiva*[®]-Regimes und von *Atripla*[®] doppelt so häufig eingesetzt wie Nevirapin [*Viramune*[®]]. Der Integraseinhibitor Raltegravir [*Isentress*[®]] hat eine nachgeordnete Bedeutung. Ähnlich wie bei Darunavir [*Prezista*[®]] steigen seine Verordnungszahlen jedoch stetig an. Die Verordnungen anderer PI bleiben konstant (Atazanavir [*Reyataz*[®]]) oder sinken ab (Lopinavir/r [*Kaletra*[®]]).

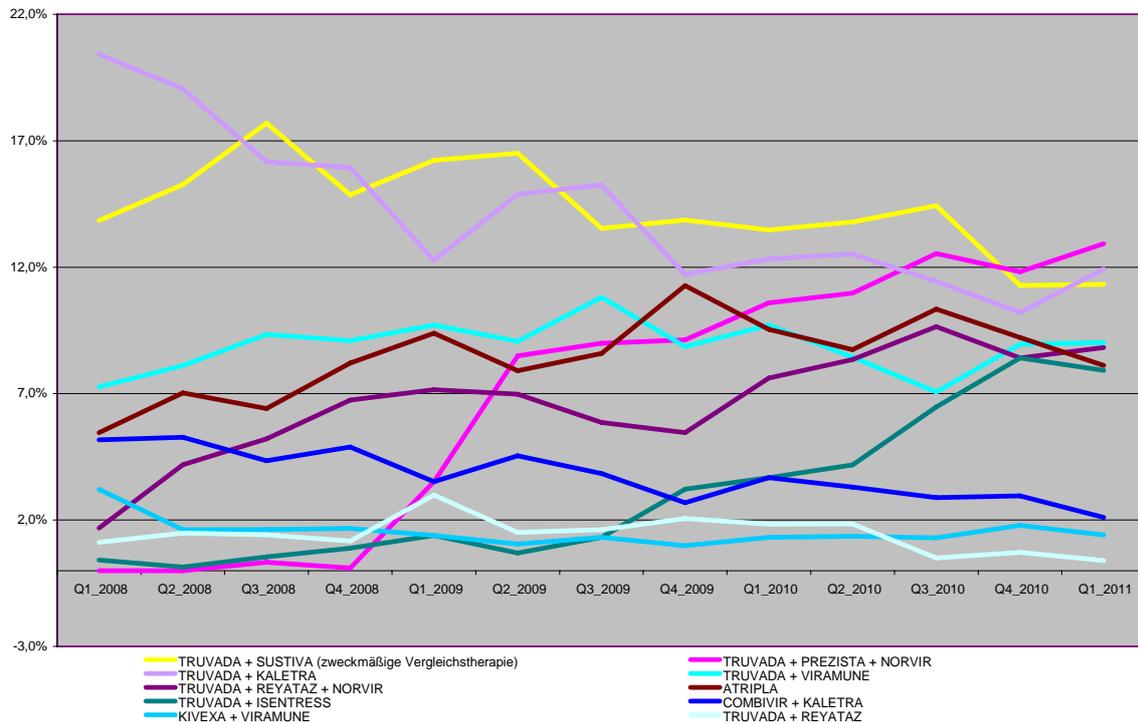


Abbildung 1: Häufigkeit der Verordnungen der einzelnen Regime bei nicht vorbehandelten Patienten in Deutschland in den Jahren 2008 bis 2011 (zweckmäßige Vergleichstherapie Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Truvada® + Sustiva®]: gelbe Linie) (IMS 2011)

Zulassungssituation (siehe Kriterium 1, §6 Verfahrensordnung: „Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“)

Die in den Leitlinien empfohlenen und in der Praxis eingesetzten Arzneimittel sind grundsätzlich alle für die antiretrovirale HIV-Kombinationstherapie zugelassen.

Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Atripla®], das erste Single-Tablet-Regime (STR), ist jedoch in Europa nicht für die Behandlung von nicht vorbehandelten HIV-Patienten zugelassen. Die Fachinformation enthält in Abschnitt 4.1 den Hinweis, dass zur Anwendung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Atripla®] „bei nicht vorbehandelten Patienten derzeit keine Daten aus klinischen Studien“ vorliegen. Der aktuelle Zulassungsstatus für Atripla® ist in Tabelle 3-7 aufgeführt. Aus diesem Grund ist Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Atripla®] als zweckmäßige Vergleichstherapie für Eviplera® nicht geeignet.

Mit *Eviplera*[®], der Kombination aus dem neuen Wirkstoff Rilpivirin, einem NNRTI, und der etablierten NRTI-Substanzkombination Tenofovir-disoproxil/Emtricitabin [*Viread*[®] + *Emtriva*[®] oder *Truvada*[®]] erhielt nun das zweite STR für HIV-Patienten am 28. November 2011 die Zulassung durch die EMA. Im Gegensatz zu Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil [*Atripla*[®]] kann es bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml eingesetzt werden und ist somit das erste STR für nicht vorbehandelte Patienten.

Tabelle 3-7: Zulassungsstatus der in der Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten eingesetzten Arzneimittel (Basis: Fachinformationen; alphabetisch sortiert nach Handelsname)

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation (Stand 20.11.2011)
Efavirenz/ Emtricitabin /Tenofovir- disoproxil (Bristol- Meyers Squibb and Gilead 2011a)	Atripla [®]	Atripla wird zur Behandlung von Erwachsenen im Alter von 18 Jahren und darüber mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) angewendet, die unter ihrer derzeitigen antiretroviralen Kombinationstherapie seit mehr als drei Monaten virussupprimiert sind mit Plasmakonzentrationen der HIV-1-RNA <50 Kopien/ml. Bei den Patienten darf es unter einer früheren antiretroviralen Therapie nicht zu einem virologischen Versagen gekommen sein. Es muss bekannt sein, dass vor Beginn der initialen antiretroviralen Therapie keine Virusstämme mit Mutationen vorhanden waren, die zu signifikanten Resistenzen gegen einen der drei Wirkstoffe von Atripla führen. Der Beleg des Nutzens von Atripla ist in erster Linie durch 48-Wochen-Daten aus einer klinischen Studie belegt, in der Patienten mit stabiler Virussuppression unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie auf Atripla umgestellt wurden. Zur Anwendung von Atripla bei nicht vorbehandelten und bei intensiv vorbehandelten Patienten liegen derzeit keine Daten aus klinischen Studien vor. Es liegen keine Daten zur Kombination von Atripla und anderen antiretroviralen Wirkstoffen vor.
Lamivudin/ Zidovudin (ViiV 2011a)	Combivir [®]	Combivir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV).
Lamivudin (ViiV 2010a)	Epivir [®]	Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt.
Saquinavir (Roche 2011)	Invirase [®]	Invirase ist zur Behandlung HIV-1-infizierter erwachsener Patienten angezeigt. Invirase ist nur in Kombination mit Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln anzuwenden.
Raltegravir (MSD 2010)	Isentress [®]	Isentress ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen Patienten. Diese Indikation beruht auf Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten aus zwei doppelblinden, plazebokontrollierten Studien bei vorbehandelten Patienten und einer doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studie bei bisher unbehandelten Patienten.

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation (Stand 20.11.2011)
Lopinavir/ Ritonavir (Abbott 2011a)	Kaletra [®]	Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) infizierten Kindern über 2 Jahre, Jugendlichen und Erwachsenen angezeigt. Bei bereits mit Proteasehemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen.
Abacavir/ Lamivudin (Viiv 2011b)	Kivexa [®]	Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren. Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Ebenso wird vor Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir eine Untersuchung für Patienten mit unbekanntem HLA-B*5701-Status empfohlen, die vorher Abacavir vertragen hatten. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701- Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden, außer wenn basierend auf der Behandlungsgeschichte und den Ergebnissen der Resistenztestung keine andere Therapieoption für diese Patienten verfügbar ist
Ritonavir (Abbott 2011b)	Norvir [®]	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt.
Darunavir (Janssen 2011)	Prezista [®]	Prezista zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie bei Patienten mit Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1). Prezista 150mg Tabletten können zur Erreichung der geeigneten Dosis verwendet werden: <ul style="list-style-type: none"> • Zur Therapie der HIV-1-Infektion bei antiretroviral (ART) vorbehandelten Erwachsenen, einschließlich derer, die mehrfach vorbehandelt wurden. • Zur Behandlung der HIV-1-Infektion bei ART-erfahrenen Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren und mindestens 20 kg Körpergewicht. Bei der Entscheidung, die Behandlung mit Prezista zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir aufzunehmen, sollten die Behandlungsgeschichte des einzelnen Patienten und die mit den verschiedenen Medikamenten zusammenhängenden Mutationsmuster besonders berücksichtigt werden. Die Anwendung von Prezista sollte sich nach genotypischen oder phänotypischen Resistenzbestimmungen (soweit möglich) und der Behandlungsanamnese richten.
Zidovudin (Viiv 2010b)	Retrovir [®]	Retrovir zur oralen Anwendung ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit dem humanen Immundefizienz- Virus (HIV) infiziert sind. Die Chemoprophylaxe mit Retrovir ist angezeigt bei HIV-positiven Schwangeren (nach der 14. Schwangerschaftswoche) zur Prävention der materno-fetalen HIV-Transmission und zur

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation (Stand 20.11.2011)
		Primärprophylaxe einer HIV-Infektion bei Neugeborenen.
Atazanavir (Bristol-Meyers Squibb and Gilead 2011b)	Reyataz [®]	Reyataz Kapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren indiziert. Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Protease-Inhibitoren (≥ 4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zu Kindern im Alter von 6 bis unter 18 Jahren vor. Die Entscheidung für Reyataz sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren
Efavirenz (Bristol-Meyers Squibb 2011c)	Sustiva [®]	Sustiva ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. SUSTIVA wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von < 50 Zellen/mm ³ oder nach Versagen von Schemata, die einen Protease-Inhibitor (PI) enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der Sustiva enthaltenden Schemata vor.
Fosamprenavir (Viiiv 2010c)	Telzir [®]	Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt. Bei antiretroviral mäßig vorbehandelten Erwachsenen konnte nicht belegt werden, dass Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gleich wirksam ist wie die Kombination aus Lopinavir/Ritonavir. Es wurden keine Vergleichsstudien bei Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Bei stark vorbehandelten Patienten ist die Anwendung von Telzir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Telzir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen
Emtricitabin /Tenofovir-disoproxil (Gilead 2011b)	Truvada [®]	Truvada ist eine Fixkombination aus Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat. Es wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. Der Beleg des Nutzens der antiretroviralen Kombinationstherapie von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat basiert ausschließlich auf Studien mit nicht vorbehandelten Patienten.
Nevirapin (Boehringer Ingelheim 2011)	Viramune [®]	Viramune ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert. Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Viramune in Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern. Die Entscheidung, welche Therapie nach einer

Wirkstoff	Handelsname	Anwendungsgebiet(e) laut Fachinformation (Stand 20.11.2011)
		Behandlung mit Viramune gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren
Tenofovir-disoproxil (Gilead 2011c)	Viread®	Viread wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener im Alter von 18 Jahren und darüber angewendet. Der Beleg des klinischen Nutzens von Viread zur Behandlung einer HIV-1-Infektion basiert auf Ergebnissen einer Studie bei nicht vorbehandelten Patienten, einschließlich Patienten mit einer hohen Viruslast (> 100.000 Kopien/ml), und Studien bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit frühem virologischem Versagen (< 10.000 Kopien/ml, bei den meisten Patienten < 5.000 Kopien/ml). Viread wurde von den vorbehandelten Patienten dabei zusätzlich zu einer stabilen antiretroviralen Kombinationstherapie (hauptsächlich Dreifach-Kombination) eingenommen. Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungshistorie der einzelnen Patienten basieren.

Kosten des Einsatzes (siehe Kriterium 5 in §6 Verfahrensordnung: „Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen“)

Tabelle 3-8 stellt die Tagestherapiekosten nach AVR 2011 der zehn am häufigsten eingesetzten Regime dar. Die am häufigsten verordnete Kombination aus Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil [*Truvada*®] und Efavirenz [*Sustiva*®] gehört mit Kosten je DDD von 42,13 Euro zu den drei preiswertesten Optionen. Die beiden geringfügig günstigeren Kombinationen Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil [*Atripla*®] und Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*®] + Nevirapin [*Viramune*®] liegen bei 42,10 Euro bzw. 39,31 Euro, wobei letztgenannte Kombination Nevirapin [*Viramune*®] enthält, auf dessen Lebertoxizität und schlechtere Studienlage im Vergleich zu Efavirenz [*Sustiva*®] in den Leitlinien hingewiesen wird, und *Atripla*® kein Zulassung für therapie-naive Patienten aufweist.

Regime mit den in den Leitlinien ebenfalls empfohlenen Proteaseinhibitoren [*Truvada*® + *Prezista*® + *Norvir*®, *Truvada*® + *Kaletra*®, *Truvada*® + *Reyataz*® + *Norvir*®, *Combivir*® + *Kaletra*®] liegen mit 51 bis 88 Euro je DDD im oberen Preissegment.

Das vom G-BA – neben *Truvada*® + *Sustiva*® - als mögliche Vergleichstherapie genannte Regime *Kivexa*® + *Sustiva*® liegt bei 39 Euro je DDD.

Tabelle 3-8: Tagestherapiekosten nach AVR 2011 – sortiert nach Tagestherapiekosten (Schwabe U and Paffrath D 2011)

Regime	Kosten je DDD pro Regimebestandteil in Euro	Tagestherapiekosten in Euro
Kivexa [®] /Sustiva [®]	24,63 + 14,38	39,01
Kivexa [®] /Viramune [®]	24,63 + 14,68	39,31
Atripla [®]	42,10	42,10
Truvada [®] /Sustiva [®]	27,75 + 14,38	42,13
Truvada [®] /Viramune [®]	27,75 + 14,68	42,43
Combivir [®] /Kaletra [®]	22,45 + 28,87	51,32
Truvada [®] /Kaletra [®]	27,75 + 28,87	56,62
Truvada [®] /Isentress [®]	27,75 + 31,22	58,97
Truvada [®] /Reyataz [®] /Norvir [®]	27,75 + 27,39 + 23,89	79,03
Truvada [®] /Prezista [®] /Norvir [®]	27,75 + 36,27 + 23,89	87,91

Gesamtfazit

Qualitativ hochwertige internationale Leitlinien (ab 2008) empfehlen als NRTI-Basistherapie für nicht vorbehandelte Patienten:

- Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]],
- Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] und
- Tenofovirdisoproxil + Lamivudin [*Viread*[®] + *Epivir*[®]].

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] wird dabei aufgrund der Evidenzlage am häufigsten empfohlen. Auch in der Praxis wird Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] in Deutschland mit Abstand am häufigsten verordnet.

Die Patientenpopulation für Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] ist durch die oben ausgeführten Aspekte eingeschränkt und zudem durch therapielimitierende Hypersensitivitätsreaktionen bei HLA-B*5701-positiven Patienten begrenzt. Diese Limitationen werden auch im Verordnungsverhalten reflektiert.

Als dritte Komponente empfehlen die Leitlinien Efavirenz [*Sustiva*[®] oder in *Atripla*[®]], einzelne Proteaseinhibitoren, den Integraseinhibitor Raltegravir [*Isentress*[®]] bzw. teilweise Nevirapin [*Viramune*[®]]. Dabei wird jedoch die erhöhte Lebertoxizität und die im Vergleich zu Efavirenz [*Sustiva*[®] oder in *Atripla*[®]] schwächere Studienlage von Nevirapin [*Viramune*[®]] angemerkt. Bei Raltegravir [*Isentress*[®]] wird auf die fehlenden Langzeiterfahrungen

verwiesen. Eine unzureichende Datenlage wird auch für viele Proteaseinhibitoren konstatiert. Teilweise liegen Hinweise auf eine Unterlegenheit gegenüber Efavirenz [*Sustiva*[®]] vor.

Alle Arzneimittel haben eine Zulassung für die Therapie der HIV-Infektion. Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil/Efavirenz [*Atripla*[®]] ist jedoch im Gegensatz zur freien Kombination aus Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®]] und Efavirenz [*Sustiva*[®]] in Europa bei nicht vorbehandelten Patienten aufgrund fehlender klinischer Studien in dieser Patientenpopulation nicht zugelassen.

Die drei preiswertesten Regime unter den in den Leitlinien am häufigsten empfohlenen Kombinationen sind Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Truvada*[®] + *Sustiva*[®]], Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Atripla*[®]] und Nevirapin + Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®] + *Viramune*[®]]. Am teuersten sind Kombinationen mit Protease- oder Integraseinhibitoren, deren Verordnungszahlen in der letzten Zeit deutlich angestiegen sind.

Zu keinem der Arzneimittel liegen Nutzenbewertungen des G-BA oder Festbetragsgruppen vor.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird basierend auf den Daten aus den internationalen Leitlinien, den Verordnungszahlen, den Tagestherapiekosten, dem Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 22. November 2011 und den dargestellten Daten zur alternativen NRTI-Basistherapie Abacavir/Lamivudin [*Kivexa*[®]] die Kombination aus *Truvada*[®] + *Sustiva*[®] herangezogen. (G-BA 2011)

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Zur Identifikation von Leitlinien wurde eine systematische Recherche durchgeführt, die im Folgenden beschrieben wird.

Fragestellung

Für welche Therapien (medikamentös oder nicht-medikamentös) liegen aus internationalen S2- bzw. S3-Leitlinien seit 2008 die stärksten Empfehlungen für die Therapie von HIV-infizierten, nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit ≤ 100.000 Kopien vor?

Datenquellen

Die in der systematischen Recherche verwendeten Datenquellen sind in Tabelle 3-9 beschrieben.

Tabelle 3-9: Datenquellen des systematischen Reviews

Datenquelle	Beschreibung
Listen von Leitlinien	G-I-N (Guidelines International Network) (www.g-i-n.net/) NGC / AHRQ (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov) Canadian Medical Association Infobase (http://www.cma.ca/clinicalresources/practiceguidelines) NHS Evidence (http://www2.evidence.nhs.uk/search-and-browse/how-to-search) AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html) NICE (http://guidance.nice.org.uk/)
Datenbanken	MEDLINE
Suchoberflächen	Pubmed Google Scholar Google
Fachgesellschaften und andere Organisationen im Indikationsgebiet	European AIDS Clinical Society (EACS): http://www.europeanaidsclinicalociety.org Robert-Koch-Institut (RKI): http://www.rki.de Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.: http://www.daignet.de World Health Organisation (WHO): http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/

Die Suche erfolgte primär in Leitliniendatenbanken. Die Suchkriterien wurden auf die entsprechenden Suchoberflächen der Datenbanken und Internetseiten angepasst. Einzelne Leitlinienbegriffe (z.B. „guideline“, „guidance“, AIDS, HIV) oder nach Möglichkeit entsprechende MeSH-Terms wurden in das Suchfeld „mit allen Wörtern“ eingegeben. Wenn möglich, wurde in den Suchoberflächen die Einschränkung „im Titel/im Abstract“ verwendet. Auf einigen Seiten war die Suche bereits von vornherein auf Leitlinien eingeschränkt. Lagen keine entsprechenden Suchmasken vor, wurde entweder mittels einer einfachen Keyword-Suche oder per Hand gesucht. Als Suchoberfläche für Medline wurde PubMed verwendet.

Ein- und Ausschlusskriterien, Suchbegriffe

Für die Suche nach relevanten Leitlinien wurden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt, um ein systematisches Vorgehen bei der Suche sowie der Selektion der Leitlinien zu gewährleisten.

Tabelle 3-10: Ein- und Ausschlusskriterien

Kriterium	Beschreibung
Indikation [E1]	HIV oder AIDS
Therapie [E2]	Leitlinien zur Therapie von HIV oder AIDS in einem <i>resource-rich setting</i> (keine Leitlinien für Entwicklungs- oder Schwellenländer)
Studienart/Design/Auswertung [E3]	Alle Leitlinien ab S3/S2 gemäß AWMF Klassifikation von Leitlinien
Sprache [E4]	Englisch oder Deutsch
Publikationsjahr [E5]	Publikation zwischen 2008 und 2011
Ausschlusskriterien [A]	[A1] bis [A5]: Verletzung der Einschlusskriterien [E1] bis [E5] [A5]: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen [A6]: Leitlinien zur Therapie von Komorbiditäten bei AIDS/HIV (z.B. Hepatitis) oder zu anderen Aspekten von AIDS/HIV (z.B. Screening, Präventionsprogramme)

Folgende Synonyme und verwandte Begriffe für HIV und Leitlinien wurden in den Recherchen herangezogen:

- HIV
- Human immunodeficiency virus
- AIDS
- Acquired Immunodeficiency Syndrome
- Practice Guideline
- Guidance
- Leitlinie

Je nach Möglichkeit der einzelnen Suchoberfläche wurde eine Eingrenzung bzgl. Sprache (englisch oder deutsch) und Publikationsjahr ab 2008 vorgenommen.

Auf einzelnen Seiten von Fachgesellschaften oder Organisationen wurde die entsprechende Seite zur Suche nach Leitlinien/Guidelines geöffnet. Auf der spezifischen Seite wurden die

Begriffe AIDS/ Acquired Immunodeficiency Syndrome bzw. HIV/Human immunodeficiency virus als Suchwort eingegeben.

Für die Suche in **Pubmed (Medline)** wurde folgender Search string verwendet:

#1 "acquired immunodeficiency syndrome"[MeSH Terms] OR "hiv"[MeSH Terms] AND

#2 #"humans"[MeSH Terms]

AND

#3 #Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]#

AND

#4 #English[lang] OR German[lang]#

AND

#5 "2008"[PDAT] : "3000"[PDAT]#

Google Scholar (<http://scholar.google.de/>):

#1 allintitle: HIV OR AIDS

#2 Leitlinie OR Guideline OR Guidance

#3 Publikation zwischen 2008 und 2011-08-15

Google (www.google.com):

#1 HIV OR AIDS

#2 Leitlinie OR Guideline OR Guidance

Wurden in einem Suchlauf bei Google mehr als 40 Treffer als Ergebnis angezeigt, wurden die ersten 40 Treffer von Hand auf Relevanz bzgl. der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 3-10) durchgesehen.

Selektion relevanter Leitlinien

Für jeden Suchlauf wurde die Anzahl Treffer pro durchsuchte Seite dokumentiert (siehe Tabelle 3-11). Die Treffer wurden jeweils unmittelbar hinsichtlich relevanter Leitlinien entsprechend der definierten Ein- und Ausschlusskriterien durchgesehen. Das Aussortieren von Duplikaten erfolgte per Hand. Pdf-Dateien möglicher relevanter Leitlinien wurden abgespeichert.

Auswertung der Leitlinien

Nach diesem Screening auf der Basis von Titel- bzw. Abstract (sofern ein Abstract vorlag) wurden die Leitlinien unterschiedlicher Institutionen im Volltext gesichtet. Die inhaltliche Auswertung der eingeschlossenen Leitlinien erfolgte auf der Basis der Empfehlungen, die synoptisch dargestellt wurden. Die Stärke der Empfehlungen wurde, soweit in den Leitlinien angegeben, ebenfalls im Projektbericht aufgelistet. Die jeweilige Definition, die einer Empfehlungskategorie zugrunde liegt, wurde ebenfalls dokumentiert.

Auf der Grundlage der synoptischen Darstellung wurden die Therapien herausgearbeitet, die in den Leitlinien am häufigsten und mit der höchsten Empfehlungsstärke empfohlen werden.

Ergebnisse der systematischen Leitlinien-Suche: Trefferanzahl und Selektion relevanter Leitlinien

Tabelle 3-11: Ergebnisse der Suchen am 15.08. + 16.08.2011

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektronischer Suche	Selektion von Volltexten (von Hand)
Suchoberflächen:			
PubMed/ MEDLINE	"acquired immunodeficiency syndrome"[MeSH Terms] OR "hiv"[MeSH Terms] AND #"humans"[MeSH Terms] AND #Practice Guideline[ptyp] OR Guideline[ptyp]# AND #English[lang] OR German[lang]# AND #AIDS[sb] OR medline[sb]# AND "2008"[PDAT] "3000"[PDAT]#	18	7
Google scholar	allintitle: HIV Guideline Publikation zwischen 2008 und 2011-08-15	21	0
	allintitle: HIV Guidance Publikation zwischen 2008 und 2011-08-15	27	0
	allintitle: AIDS guideline Publikation zwischen 2008 und 2011-08-15	4	0
	allintitle: AIDS guidance Publikation zwischen 2008 und 2011-08-15	11	0
Google ¹	Leitlinie AIDS / acquired immunodeficiency syndrome	619.000 / 972.000	Siehe Summe
	Leitlinie HIV / human immunodeficiency virus	467.000 / 236.000	Siehe Summe
	Guideline AIDS / acquired immunodeficiency syndrome	74.300.000 / 174.000.000	Siehe Summe

¹ Zur Selektion relevanter Leitlinien entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien wurden jeweils die ersten 40 Treffer durchgesehen.

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektronischer Suche	Selektion von Volltexten (von Hand)
	Guideline HIV / human immunodeficiency virus	39.600.000 / 46.800.000	Siehe Summe
			∑ aus Google: 10
Listen von Leitlinien			
G-I-N (Guidelines International Network) (www.g-i-n.net/)	HIV / human immunodeficiency virus bzw. AIDS / acquired immunodeficiency syndrome (Einschränkung auf Publikationsjahr mittels Selektion von Hand)	153 (HIV) 12 (AIDS)	6 (HIV) 0 (AIDS)
AWMF (http://www.awmf.org/leitlinien/leitlinien-suche.html)	HIV / human immunodeficiency virus bzw. AIDS / acquired immunodeficiency syndrome	34 (HIV) 20 (AIDS)	2
NHS Evidence (http://www2.evidence.nhs.uk)	NHS evidence search mit Einschränkung auf guidelines: HIV / human immunodeficiency virus bzw. AIDS / acquired immunodeficiency syndrome	572	1 (siehe British Association for Sexual Diseases and HIV)
Canadian Medical Association Infobase (http://www.cma.ca/clinicalresources/practiceguidelines)	HIV / human immunodeficiency virus bzw. AIDS / acquired immunodeficiency syndrome	47 (HIV) 4 (AIDS)	3 ²
NGC / AHRQ (National Guideline Clearinghouse) (www.guidelines.gov)	Keyword: HIV or AIDS Age of Target Population: Adult (19 to 44 years); Aged (65 to 79 years); Aged, 80 and over Clinical Specialty: Infectious Diseases Guideline Category: Assessment of Therapeutic Effectiveness; Technology Assessment; Treatment Publication date listed in references: 2008; 2009; 2010; 2011	84	4
Fachgesellschaften und andere Organisationen im Indikationsgebiet			
European AIDS Clinical Society (EACS): http://www.europeanaidsclinicalsociety.org	Suche nach Guidelines	3	1
Robert-Koch-Institut (RKI): http://www.rki.de	HIV / human immunodeficiency virus bzw. AIDS / acquired immunodeficiency	60	2

² Neben einer allgemeinen Guideline zur Therapie erwachsener infizierter Patienten sind Guidelines für einzelne Medikamente aufgeführt: etravirine; raltegravir

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Anzahl Treffer bei elektronischer Suche	Selektion von Volltexten (von Hand)
	syndrome		
Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V.: http://www.daignet.de	Suche nach Guidelines	27	1
World Health Organisation (WHO): http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/	HIV / human immunodeficiency virus bzw. AIDS / acquired immunodeficiency syndrome	9 (Publikation ab 2008)	1
NICE http://guidance.nice.org.uk/	HIV / human immunodeficiency virus bzw. AIDS / acquired immunodeficiency syndrome + Suche auf "guidance" eingeschränkt.	101 (HIV) 158 (AIDS)	0

Die Suche erfolgte am 15. und 16.08.2011. In den einzelnen Suchoberflächen ergaben sich Trefferzahlen zwischen über 20.000 und unter 10 Treffern. Entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Treffer bzgl. ihrer Relevanz von Hand durchgesehen. Insgesamt ergab sich eine Liste von dreizehn Leitlinien, die im Volltext angesehen wurden. Nach der Volltext-Auswahl wurden weitere fünf Leitlinien ausgeschlossen, da sie entweder nicht den Qualitätsanforderungen entsprachen oder keine Angaben zur antiretroviralen Therapie enthielten.

Acht Leitlinien wurden in die Auswertung der Empfehlungen einbezogen:

- Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion (http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf) (DAIG and ÖAG 2010)
- DHHS-Guidelines, Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1–166. Verfügbar unter <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [15.8.2011] (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents & DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) 2011)
- European AIDS Clinical Society (EACS): Guideline Version 6; Oktober 2011 <http://www.europeanaidsclicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-6.pdf> (European AIDS Clinical Society (EACS) 2011)

- AWMF-S3 Leitlinie: Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion; Stand: 01.09.2008, gültig bis 01.09.2013 (<http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-001.html>) (DAIG and ÖAG 2009)
- British HIV Association: Gazzard BG, Anderson J, Babiker A, Boffito M, Brook G, Brough G et al. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008; 9(8):563-608. (<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/TreatmentGuidelines/Current/TreatmentGuidelines2008.pdf>) (Gazzard BG 2008)
- New York State Department of Health. Antiretroviral therapy. New York (NY); 2010 Sep. NGC 008023 (<http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/antiretroviral-therapy-posted-07-29-2011.pdf>) (New York State Department of Health 2010)
- International AIDS Society – USA Panel: Thompson MA, Aberg JA, Cahn P, Montaner JS, Rizzardini G, Telenti A et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; 304(3):321-333. (<http://jama.ama-assn.org/content/304/3/321.full.pdf>) (Thompson MA 2010)
- Antinori A et al Italian Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents and the Diagnostic-clinical Management of HIV-1 Infected Persons; *New Microbiologica* 34; 109-146; 2011 (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1301_allegato.pdf)³ (Antinori et al. 2011)

Nach Volltext-Analyse wurden folgende Leitlinien ausgeschlossen:

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Sexually transmitted diseases, treatment guidelines 2010 (<http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/toc.htm>) – Ausschluss, da keine Angaben zur Therapie der HIV-Infizierten enthalten sind
- HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America: Aberg J. Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus: 2009 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (<http://cid.oxfordjournals.org/content/49/5/651.full.pdf+html>) – Ausschluss, da keine Angaben zur medikamentösen Therapie vorhanden sind.
- British Columbia Center for Excellence in HIV/AIDS: BC HIV/AIDS Therapeutic Guidelines: Antiretroviral treatment (ARV) antiretroviral treatment (ARV) of adult

³ Die komplette Fassung der Leitlinie liegt nur in italienischer Sprache vor, als Grundlage für die Auswertung wurde die englisch publizierte Zusammenfassung verwendet. (Antinori, Marcotullio, Ammassari, Andreoni, Angarano, Carosi, Cinque, d'Arminio, Di, Ensoli, Ferrazzi, Galli, Mastroianni, Matteelli, Mazzotta, Moroni, Palu, Puoti, Puro, Rizzardini, Sagnelli, Suter, Vella, & Lazzarin 2011)

infection; Jan 2011
 (http://www.cfenet.ubc.ca/sites/default/files/uploads/BCCfE%20Adult%20Therapeutic%200Guidelines_Jan2011.pdf) {British Columbia Center for Excellence in HIV/AIDS, 2011 632 /id} - Ausschluss, da "Duplikat" ("Based on M Thompson, J Aberg, P Cahn, J Montaner, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection - 2010 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel. JAMA, July 21, 2010 - 304, (3) 321-333) und keine Angaben, ob die zugrunde liegende Publikation geändert wurde bzw. wie sie geändert wurde.

- Canadian guidelines on sexually transmitted infections : Human immunodeficiency virus (HIV) infections, Jan. 2008 (http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti_2006/pdf/508_HIV.pdf) – Ausschluss, da keine Angaben zur Methodik, keine Empfehlungsstärken, eher allgemeine Informationen und der Hinweis, dass die Therapie individuell und auf dem jeweils aktuellen Stand gegeben werden muss (dafür wird auf lokale Fachärzte und – „authorities“ hingewiesen).
- WHO: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents Recommendations for a public health approach; 2010 revision (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf) (World Health Organisation (WHO) 2011) - Diese Leitlinie bezieht sich auf "the delivery of ART for adults and adolescents in settings with limited health systems capacity and resources". Ausschluss, da nur Leitlinien für ein *resource-rich setting* eingeschlossen wurden.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Abbott 2011a. Kaletra[®] 100 mg/25 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
2. Abbott 2011b. Norvir[®] 100 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
3. Antinori, A., Marcotullio, S., Ammassari, A., Andreoni, M., Angarano, G., Carosi, G., Cinque, P., d'Arminio, M.A., Di, P.G., Ensoli, B., Ferrazzi, E., Galli, M., Mastroianni, C., Matteelli, A., Mazzotta, F., Moroni, M., Palu, G., Puoti, M., Puro, V., Rizzardini, G., Sagnelli, E., Suter, F., Vella, S., & Lazzarin, A. 2011. Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *New Microbiol.*, 34, (2) 109-146 available from: PM:21617825
4. Boehringer, I. 2011. Viramune[®] 100 mg Retardtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>

5. Bristol-Myers, S. 2011. Sustiva® 600 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
6. Bristol-Myers, S. & Gilead 2011a. Atripla® 600 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
7. Bristol-Myers, S. & Gilead 2011b. Reyataz® 150 mg/- 200 mg/- 300 mg Hartkapseln: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
8. British HIV Association:, Anderson, J., Babiker, A., Boffito, M., Brook, G., & Brough, G. 2008. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy. HIV Med (Zugriff am 15.8.2011 <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment%20Guidelines/Current/TreatmentGuidelines2008.pdf>, 9, (8) 563-608
9. DAIG; ÖAG, 2009. Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAG) in Abstimmung mit weiteren Fachgesellschaften, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/055-001.html> (Zugriff am 15.8.2011), Dtsch Med Wochenschr 134, S4-S15
10. De, L.E., Leon, A., Arnaiz, J.A., Martinez, E., Knobel, H., Negrodo, E., Clotet, B., Montaner, J., Storfer, S., Asenjo, M.A., Mallolas, J., Miro, J.M., & Gatell, J.M. 2008. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. HIV Med, 9, (4) 221-226 available from: PM:18366445
11. Deutsche AIDS-Gesellschaft, D. & Österreichische AIDS-Gesellschaft, Ö. 2010. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie der HIV-1-Infektion. http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf
12. European AIDS Clinical Society (2011. EACS Guidelines Version 6. <http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/eacsguidelines-6.pdf>
13. Gazzard, B.G., Anderson, J., Babiker, A., Boffito, M., Brook, G., Brough, G., Churchill, D., Cromarty, B., Das, S., Fisher, M., Freedman, A., Geretti, A.M., Johnson, M., Khoo, S., Leen, C., Nair, D., Peters, B., Phillips, A., Pillay, D., Pozniak, A., Walsh, J., Wilkins, E., Williams, I., Williams, M., & Youle, M. 2008. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. HIV.Med, 9, (8) 563-608 available from: PM:18826546
14. GBA 2011. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäss J 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2011-B-029
15. Gilead 2011a. Eviplera® 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH

16. Gilead 2011b. Truvada[®] 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
17. Gilead 2011c. Viread[®] 245 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH
18. Grigoryan, A., Hall, H.I., Durant, T., & Wei, X. 2009. Late HIV diagnosis and determinants of progression to AIDS or death after HIV diagnosis among injection drug users, 33 US States, 1996-2004. PLoS One, 4, (2) e4445 available from: PM:19214229
19. IMS 2011. Häufigkeit der Verordnungen der einzelnen Regime bei nicht vorbehandelten Patienten in Deutschland in den Jahren 2008 bis 2011. Abfrage der Datenbank, Pharmascope (GKV + PKY)
20. Janssen 2011. Prezista[®] 150mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
21. Kesselring, A.M., Wit, F.W., Sabin, C.A., Lundgren, J.D., Gill, M.J., Gatell, J.M., Rauch, A., Montaner, J.S., de, W.F., Reiss, P., & Mocroft, A. 2009. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. AIDS, 23, (13) 1689-1699 available from: PM:19487907
22. Lundgren, J., Reiss, P., & Worm, S. 2009. Risk of Myocardial Infarction with Exposure to Specific ARV from the PI, NNRTI, and NRTI Drug Classes: The D:A:D Study. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
23. Martin, A., Bloch, M., Amin, J., Baker, D., Cooper, D.A., Emery, S., & Carr, A. 2009. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. Clin Infect.Dis., 49, (10) 1591-1601 available from: PM:19842973
24. Martinez, E., Arranz, J.A., Podzamczer, D., Lonca, M., Sanz, J., Barragan, P., Ribera, E., Knobel, H., Roca, V., Gutierrez, F., Blanco, J.L., Mallolas, J., Llibre, J.M., Clotet, B., Dalmau, D., Segura, F., Arribas, J.R., Cosin, J., Barrufet, P., Casas, E., Ferrer, E., Curran, A., Gonzalez, A., Pich, J., Cruceta, A., Arnaiz, J.A., Miro, J.M., & Gatell, J.M. 2009. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. J Acquir.Immune.Defic.Syndr., 51, (3) 290-297 available from: PM:19398921
25. Middleton, D., Menchaca, L., Rood, H., & Komerofsky, R. 2003. New allele frequency database: <http://www.allelefreqencies.net>. Tissue Antigens, 61, (5) 403-407 available from: PM:12753660
26. MSD 2011. Isentress[®] 400 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>

27. New York State Department of Health 2010. Antiretroviral therapy. New York (NY); 2010 Sep. NGC 008023. <http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/antiretroviral-therapy-posted-07-29-2011.pdf>
28. Nunez, M., Soriano, V., Martin-Carbonero, L., Barrios, A., Barreiro, P., Blanco, F., Garcia-Benayas, T., & Gonzalez-Lahoz, J. 2002. SENC (Spanish efavirenz vs. nevirapine comparison) trial: a randomized, open-label study in HIV-infected naive individuals. *HIV Clin Trials*, 3, (3) 186-194 available from: PM:12032877
29. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents & DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - 2011. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, Zugriff am 15.8.2011,
30. Phillips, A.N., Carr, A., Neuhaus, J., Visnegarwala, F., Prineas, R., Burman, W.J., Williams, I., Drummond, F., Duprez, D., Belloso, W.H., Goebel, F.D., Grund, B., Hatzakis, A., Vera, J., & Lundgren, J.D. 2008. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir. Ther.*, 13, (2) 177-187 available from: PM:18505169
31. Post, F.A., Moyle, G.J., Stellbrink, H.J., Domingo, P., Podzamczer, D., Fisher, M., Norden, A.G., Cavassini, M., Rieger, A., Khuong-Josses, M.A., Branco, T., Pearce, H.C., Givens, N., Vavro, C., & Lim, M.L. 2010. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 55, (1) 49-57 available from: PM:20431394
32. Roche 2011. Invirase[®] 500 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
33. Sabin, C.A. & Phillips, A.N. 2009. Should HIV therapy be started at a CD4 cell count above 350 cells/microl in asymptomatic HIV-1-infected patients? *Curr Opin Infect Dis*, 22, (2) 191-197 available from: PM:19283914
34. Sabin, C.A., Worm, S.W., Weber, R., Reiss, P., El-Sadr, W., Dabis, F., De, W.S., Law, M., d'Arminio, M.A., Friis-Moller, N., Kirk, O., Pradier, C., Weller, I., Phillips, A.N., & Lundgren, J.D. 2008. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*, 371, (9622) 1417-1426 available from: PM:18387667
35. Sax, P.E., Tierney, C., Collier, A.C., Daar, E.S., Mollan, K., Budhathoki, C., Godfrey, C., Jahed, N.C., Myers, L., Katzenstein, D., Farajallah, A., Rooney, J.F., Ha, B.,

- Woodward, W.C., Feinberg, J., Tashima, K., Murphy, R.L., & Fischl, M.A. 2011. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect.Dis.*, 204, (8) 1191-1201 available from: PM:21917892
36. Schwabe, U. & Paffrath, D. 2011. *Arzneiverordnungs-Report*. Springer
37. Smith, K.Y., Patel, P., Fine, D., Bellos, N., Sloan, L., Lackey, P., Kumar, P.N., Sutherland-Phillips, D.H., Vavro, C., Yau, L., Wannamaker, P., & Shaefer, M.S. 2009. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*, 23, (12) 1547-1556 available from: PM:19542866
38. Stellbrink, H.J., Moyle, G., & Orkin, C. 2009. Assessment of Safety and Efficacy of Abacavir/Lamivudine and Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1 Infected Subjects. ASSERT: 48-Week Result. 12th European AIDS Conference. Cologne, Germany 2009; November 11-14.
39. Thompson, M.A., Aberg, J.A., Cahn, P., Montaner, J.S., Rizzardini, G., Telenti, A., Gatell, J.M., Gunthard, H.F., Hammer, S.M., Hirsch, M.S., Jacobsen, D.M., Reiss, P., Richman, D.D., Volberding, P.A., Yeni, P., & Schooley, R.T. 2010. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*, 304, (3) 321-333 available from: PM:20639566
40. van, L.F., Phanuphak, P., Ruxrungtham, K., Baraldi, E., Miller, S., Gazzard, B., Cahn, P., Laloo, U.G., van der Westhuizen, I.P., Malan, D.R., Johnson, M.A., Santos, B.R., Mulcahy, F., Wood, R., Levi, G.C., Reboredo, G., Squires, K., Cassetti, I., Petit, D., Raffi, F., Katlama, C., Murphy, R.L., Horban, A., Dam, J.P., Hassink, E., van, L.R., Robinson, P., Wit, F.W., & Lange, J.M. 2004. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*, 363, (9417) 1253-1263 available from: PM:15094269
41. Viiiv 2010a. Epivir[®] 150 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
42. Viiiv 2010b. Retrovir[®] 300 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
43. Viiiv 2010c. Telzir[®] 700 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
44. Viiiv 2011a. Combivir[®] Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>

45. Viiv 2011b. Kivexa[®] Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das HI-Virus entwickelte sich nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung um 1931 aus dem Affenvirus SIV (Simian Immunodeficiency Virus), das dem HI-Virus sehr ähnlich ist. Die älteste bekannte humane HIV-infizierte Blutprobe ist aus dem Jahr 1959 und stammt von einem Mann aus Kinshasa im Kongo. Die Besonderheit des HI-Virus ist, dass es jene Zellen (CD-4 exprimierende Lymphozyten, T-Helferzellen) befällt und zu seiner Vermehrung nutzt, die Teil des Immunsystems sind, das der Körper zur Abwehr von Infektionen konzipiert hat. Die Zahl und die Funktionsfähigkeit der T-Helferzellen nimmt entsprechend im Verlauf der HIV-Infektion ab, was zu einer zunehmenden Schwächung des Immunsystems führt. Es kommt schleichend oder auch abrupt zum Bild der Erkrankung AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) mit entsprechender Verschlechterung des Gesundheitszustandes, der unbehandelt bereits 14 Jahre nach Infektion bei knapp 70 % der Betroffenen zu AIDS oder Tod führt.

Nach Umwandlung der viralen RNA in DNA und Einschluss in das genetische Material des Wirtes bleibt die Erbinformation des HIV lebenslang im Körper eines infizierten Menschen erhalten – eine vollständige Heilung ist bisher nicht möglich. Heute kann die HIV-Infektion jedoch durch die antiretrovirale Kombinationstherapie – in der Regel eine sogenannte Hoch-Aktive Antiretrovirale Therapie (HAART) bestehend aus mindestens 3 Wirkstoffen – unter der Voraussetzung einer zuverlässigen Tabletteneinnahme (Adhärenz) auch auf lange Zeit effektiv unterdrückt werden. (Hoffmann and Rockstoh JK 2010) Allerdings kann selbst bei entsprechend effektiver antiviraler Behandlung die subklinische chronische Entzündungsreaktion des Körpers aufgrund der viralen Infektion zu Organschäden und/oder verfrühten Alterungsprozessen führen. Deshalb ist eine engmaschige ärztliche Betreuung der Patienten auch hinsichtlich potentieller Begleiterkrankungen erforderlich.

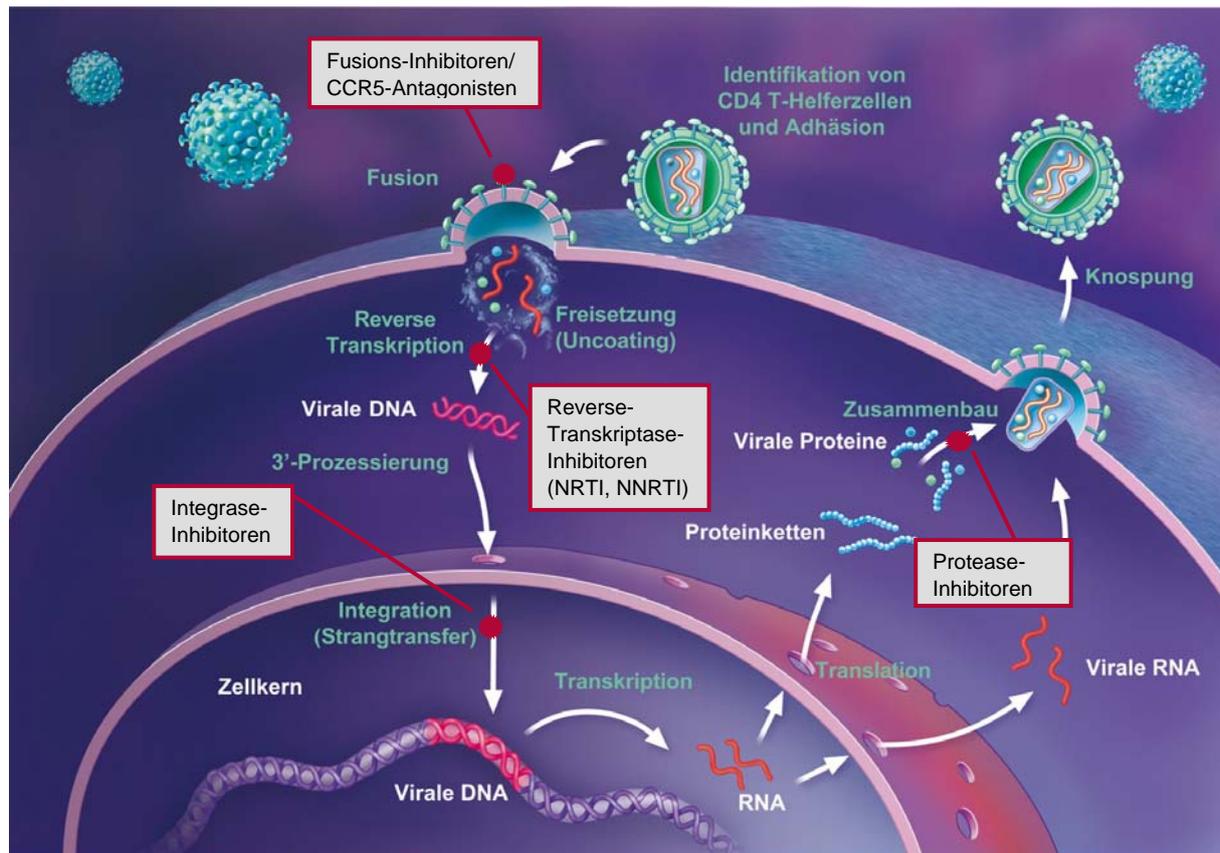


Abbildung 2: Lebenszyklus des HI-Virus und Ansatzpunkte der antiretroviralen Substanzklassen, basierend auf Abbildung im HIV/AIDS Taschenlexikon (Dressler 2008)

Die akute Infektion mit dem HIV führt bei etwa der Hälfte der Betroffenen einige Tagen bis Wochen nach Ansteckung zu allgemeinen Infektionszeichen, wie Fieber, Lymphknotenschwellung, allgemeinem Krankheitsgefühl oder flüchtigen Hautausschlägen. Parallel zum Abfall der CD4-Zellen ist in der Regel eine sehr hohe HIV-Konzentration im Plasma messbar. Nach etwa einem Monat gehen die klinischen Symptome zurück, die Viruskonzentration vermindert sich entsprechend, und die Zahl der T-Helferzellen steigt wieder an, wenn auch nicht auf das ursprüngliche Niveau. (Hoffmann and Rockstoh 2010)

Auf das akute Stadium folgt eine symptomfreie (chronische) Phase, die zwischen einigen Monaten und mehreren Jahren andauern kann. In dieser Phase treten keine HIV-bedingten klinischen Symptome auf, das Virus vermehrt sich jedoch weiterhin im Körper, und die Zahl der T-Helferzellen nimmt allmählich ab. Vor dem Auftreten klinischer Symptome, die durch HIV bedingt sind (AIDS-definierende Erkrankungen, wie opportunistische Infektionen), vergehen im Mittel zehn Jahre. Durch den zunehmenden Verlust der Immunkompetenz können während dieser Phase unspezifische Krankheitsanzeichen, die so genannte B-Symptomatik auftreten. Auch kann die chronische Entzündungsreaktion des Körpers auf die HIV-Infektion bereits zu Organschäden und/oder verfrühten Alterungsprozessen führen. Ein Beispiel dafür ist die vor allem bei farbigen Patienten auftretende HIV-assoziierte Nephropathie (HIV-AN),

die sich zumeist deutlich bessert, wenn mit einer HAART begonnen wird. (Hoffmann and Rockstoh 2010)

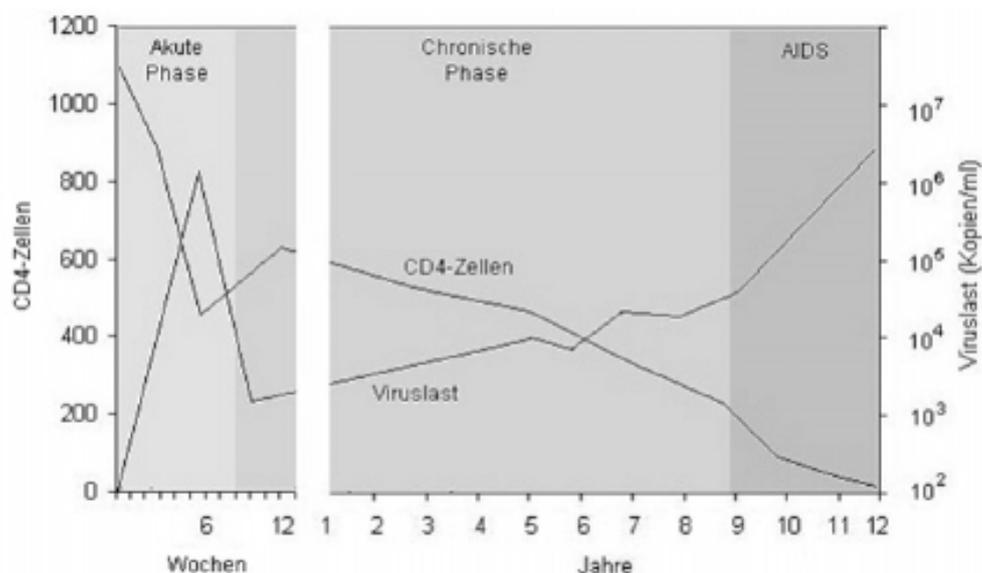


Abbildung 3: Der natürliche Verlauf einer HIV-Infektion (Phillips and Pezzotti 2004)

In den meisten Fällen wird ein schleichender Übergang zum Stadium AIDS beobachtet. Die klinische Diagnose einer AIDS-Erkrankung wird dabei anhand einer Liste an Erkrankungen gestellt, die als „AIDS-definierend“ bezeichnet werden und charakteristisch für ein fortgeschrittenes Stadium einer HIV-Infektion sind. Dazu zählen vor allem lebensbedrohliche opportunistische Infektionen und bösartige Neubildungen.

AIDS wird nach einer Klassifikation des Centers for Disease Control (CDC) in drei Stadien eingeteilt, die auf klinischen Zeichen (A, B, C) und Laborwerten (I, II, III) basieren (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Klinische und Laborkategorien der CDC-Klassifikation zur Stadieneinteilung der HIV-Erkrankung (RKI 2006)

Klinische Kategorie der CDC-Klassifikation		
A	B	C
Asymptomatische HIV-Infektion	Erkrankungen, die auf eine Störung der zellulären Immunität hinweisen, z.B.: – Orale Candidose u.a.	AIDS definierende Erkrankungen, z.B.: – Pneumocystis-Pneumonie – Zerebrale Toxoplasmose u.a.
Laborkategorien der CDC-Klassifikation		
I	II	III
Anzahl der Helferzellen/ μ l	Anzahl der Helferzellen/ μ l	Anzahl der Helferzellen/ μ l
≥ 500	200–499	<200

Ohne eine adäquate, kontinuierliche Behandlung führt die HIV-Infektion zu AIDS und infolgedessen zum Tod. Es konnte in Kohortenstudien gezeigt werden, dass ohne Therapie bereits 14 Jahre nach Infektion knapp 70 % der Betroffenen AIDS hatten oder verstorben waren (Buchbinder et al. 1994)

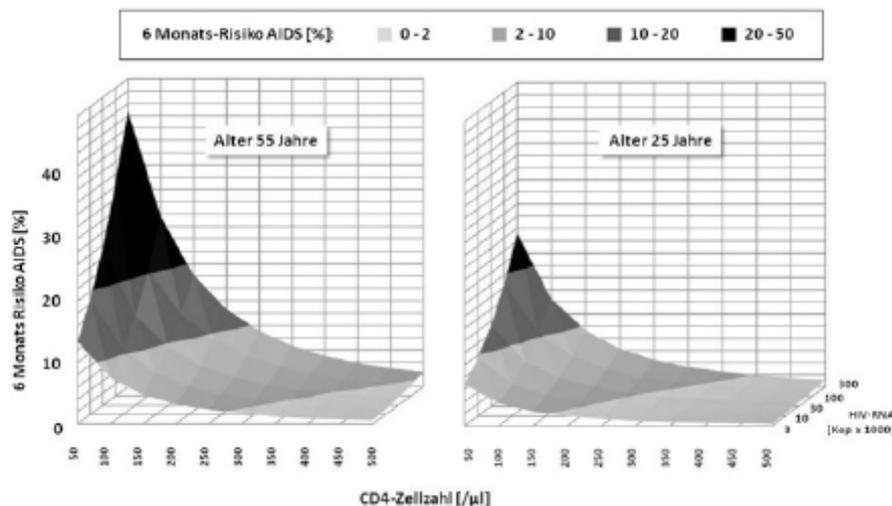


Abbildung 4: Risiko AIDS in Abhängigkeit von CD4-Zellzahl, HIV-RNA und Alter (Phillips & Pezzotti 2004)

Eine HIV-Infektion tritt in Deutschland vorwiegend in den Altersgruppen der 25- bis 40-jährigen Erwachsenen auf. Männer sind häufiger betroffen als Frauen – wobei der Frauenanteil jedoch stetig steigt. Gruppen mit hohem Risiko sind Drogenabhängige mit intravenösem Drogengebrauch (IVD), homo – bzw. bisexuelle Männer („Männer, die Sex mit Männern haben“; MSM), sowie Personen aus Hochprävalenzländern (HPL).

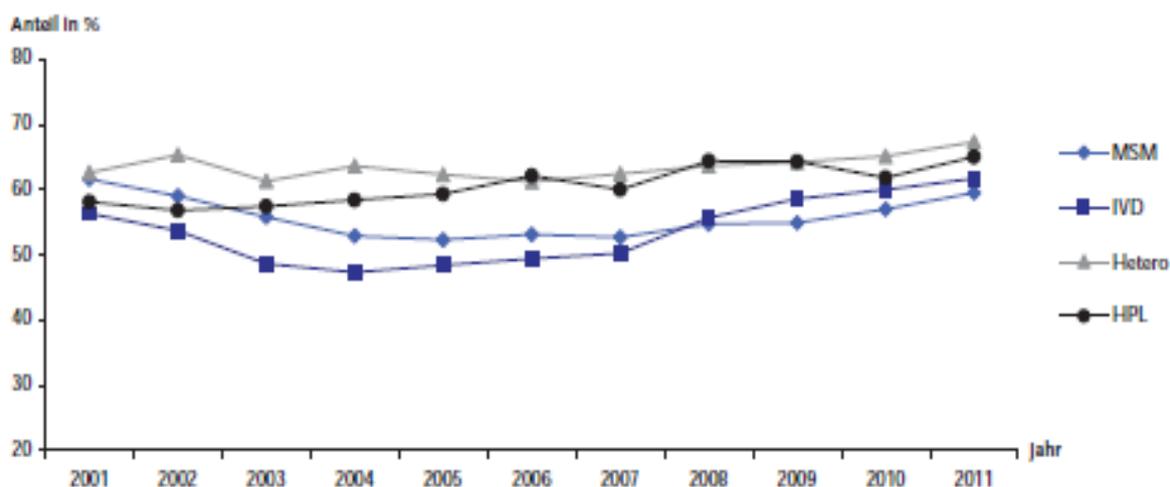


Abbildung 5: Anteil der Diagnosen im mittleren und späten Diagnosezeitraum in den vier Betroffenenengruppen im Zeitverlauf, 2001-2011 (RKI 2011a)

Jeder HIV-Infizierte ist potenziell ansteckend, die Ansteckungsgefahr ist in den ersten Wochen nach der Infektion am höchsten. Die Ansteckung erfolgt über Körperflüssigkeiten, die besonders virushaltig sind, d.h. über Blut, Samenflüssigkeit oder Scheidenflüssigkeit – ist aber auch über Muttermilch möglich. Daneben besteht ein hohes Übertragungsrisiko von Mutter auf Kind während der Schwangerschaft, wenn nicht eine entsprechende Behandlung durchgeführt wird. (Hoffmann and Rockstoh 2010)

Die Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) – bestehend aus mindestens drei Wirkstoffen - hat zu einer dramatischen Reduktion der Mortalität und Morbidität, sowie des Transmissionsrisikos bei behandelten HIV-infizierten Patienten geführt. Erhalten Patienten eine wirksame antiretrovirale Therapie mit einer nicht nachweisbaren Plasmaviruslast (< 40 HIV-RNA-Kopien/ml), gelten sie als sexuell nicht mehr infektiös. (Vernazza et al. 2008) Damit ist die Bedeutung einer frühen und effektiven antiretroviralen Therapie zur HIV-Prävention unumstritten.

Unter effektiver Therapie nimmt parallel zur Viruslast im Körper die Ansteckungswahrscheinlichkeit (Transmissionsrisiko) ab. Kann die Therapie langfristig nicht effektiv gestaltet werden, steigen Viruslast und damit auch das Transmissionsrisiko mit fortschreitendem Immundefekt und dem Auftreten klinischer Symptome wieder an. Die dauerhafte klinische und präventive Wirkung einer ART wird also nur bei kontinuierlicher und konsequenter Einnahme der Medikamente (hoher Adhärenz) erzielt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Eine lebenslange Adhärenz zur antiretroviralen Therapie stellt auch heute noch eine Herausforderung dar. Limitationen der ART betreffen insbesondere Aspekte der Sicherheit/Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Komplexität der Dosierung sowie Auftreten von Resistenzen, welche multifaktoriell die Aktivität der Arzneimittel einschränken. Verbesserte Verträglichkeit, Sicherheit und einfache Therapieregime sind die entscheidenden Erfolgsfaktoren für eine gute Adhärenz, und somit auch einer verminderten Resistenzentwicklung.

Wird die Therapie abgesetzt oder unterbrochen, steigt die Viruslast rasch wieder an, und damit schreitet auch die Erkrankung weiter fort. Etwa 20 bis 33 % aller Patienten zeigen schon im ersten Jahr der antiretroviralen Behandlung einen erneuten Anstieg der Viruslast. (G-BA 2004) Therapieabbruch und mangelnde Adhärenz sind hierbei die Hauptursachen. In etwa 90 % aller Fälle soll das Therapieversagen nicht mit einem virologischen Versagen zusammenhängen. (G-BA 2004) Wichtige Faktoren für die Behandlungstreue sind – abgesehen von der Effektivität der Arzneimittel – die Gesamtzahl einzunehmender Tabletten,

die Einnahmemodalitäten, die Häufigkeit der Dosierung, Sicherheit, sowie Nebenwirkungen und Verträglichkeit. (G-BA 2004)

Wie in diesem Kapitel weiter ausgeführt, existiert eine umfassende Evidenzlage hinsichtlich der Auswirkungen mangelnder Adhärenz auf Krankheitsprogression, Lebensqualität, Resistenzentwicklung und folgende Konsequenzen wie Reduktion der therapeutischen Optionen, erhöhten Therapiekosten und –wechseln, sowie erhöhte Infektiosität durch Anstieg der Viruslast.

In verschiedenen Studien wurde zudem die Verbesserung der Lebensqualität und Adhärenz bei gleichzeitigem Erhalt der virologischen und immunologischen Wirksamkeit unter einem STR gezeigt. (Llibre et al. 2011)

Der Zusammenhang zwischen mangelnder Adhärenz und Krankheitsprogression ist heute unbestritten. (Bae et al. 2011) Zwischen der Therapietreue und der virologischen Suppression sowie Plasmaviruslast, CD4-Zellzahl, Krankheitsprogression und Tod existieren signifikante Korrelationen. (Bangsberg 2001; Mannheimer 2002; Paterson 2000; Kitahata 2004) Mehrere randomisierte Studien untersuchen die Auswirkungen von Therapieunterbrechungen. (Danel et al. 2006; Emery et al. 2011; Phillips et al. 2007; Silverberg et al. 2007)

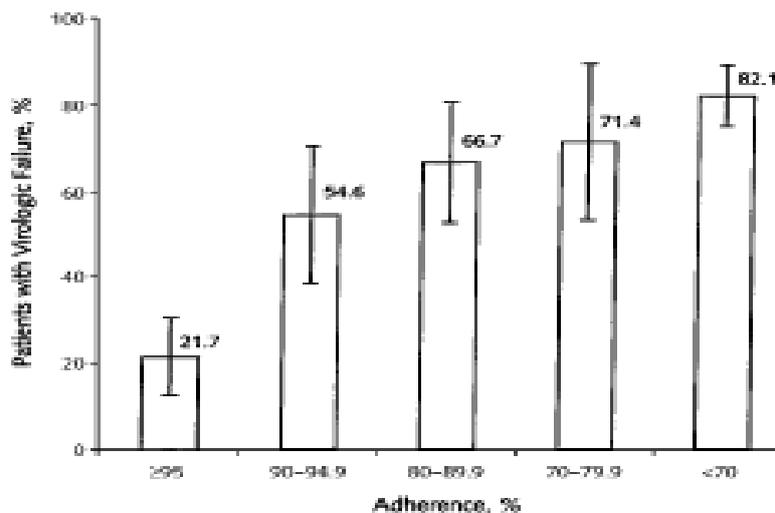


Abbildung 6: Zusammenhang Adhärenz und virologisches Versagen (Paterson et al. 2000)

Die größte Studie zur Untersuchung von Therapieunterbrechungen bei ART ist die SMART-Studie mit 5.472 Patienten aus 318 Zentren in 33 Ländern. Sie zeigte einen signifikant günstigeren Verlauf hinsichtlich klinischer Endpunkte bei kontinuierlicher Therapie bzw. ein 5-fach erhöhtes Risiko schwerwiegender klinischer Ereignisse bei verzögertem Therapiebeginn und intermittierender Therapie. (El-Sadr et al. 2006)

Eine Kohortenstudie von Parienti et al. aus dem Jahre 2010 (Parienti et al. 2010) untersuchte ebenfalls den Zusammenhang zwischen der Häufigkeit und Länge der

Therapieunterbrechungen und der gemessenen Viruslast. Jede Art einer Therapieunterbrechung, inkl. kurzer Unterbrechungen (24 bis 48 Stunden) zeigte ein signifikant verstärktes Versagen (nachfolgende Viruslast von über 400 Kopien/ml, siehe Tabelle 6-2).

Tabelle 6-2: Risiko der Virusreplikation auf einen Wert von über 400 Kopien/ml im Verhältnis zur Adhärenz und dem jeweiligen Muster der Adhärenz (Parienti et al. 2010)

Variable	HIV control ^a (n = 56)	HIV replication (n = 16)	OR ^b (95% CI)	P
Adherence rate, ^c mean ± SD, %	89.2 (11.6)	36.8 (19.4)	0.27 (0.14–0.53)	<.001
No. of days without dose, ^d mean ± SD	8 (10)	38 (27)	1.08 (1.04–1.12)	<.001
No. of TIs, ^e mean ± SD	3.2 (5.1)	11.7 (5.8)	1.24 (1.09–1.39)	.001
Duration of longer TIs, mean ± SD, days	4.9 (5.6)	20.0 (14.9)	1.22 (1.10–1.36)	.002

In Abbildung 7 wird der Zusammenhang zwischen prozentualer Adhärenz, Länge einer Behandlungsunterbrechung sowie nachfolgender Viruslast aufgezeigt. Patienten mit über 80 % Adhärenz zeigten trotz kurzer und weniger Therapieunterbrechungen bis auf eine Ausnahme eine virologische Suppression unter 400 Kopien/ml. Bei Patienten mit Adhärenz unter 80 % zeigte sich zudem ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen medianer Adhärenz und Therapieversagen.

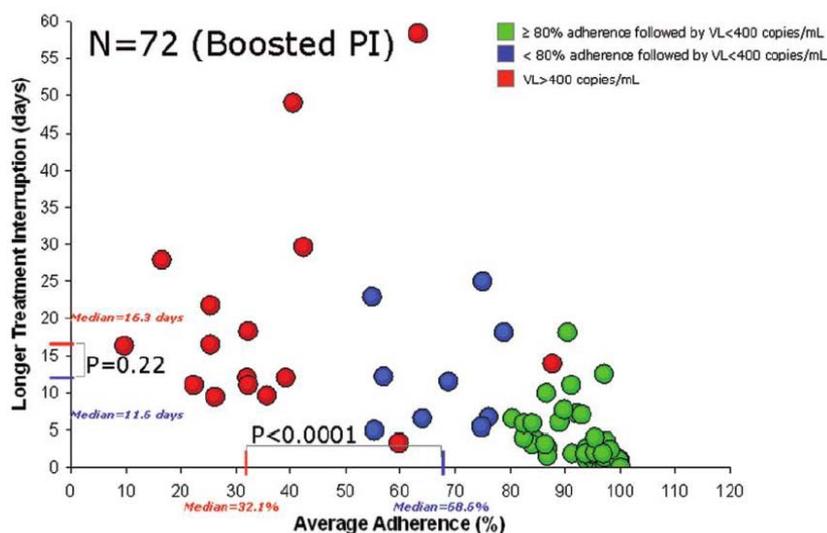


Abbildung 7: Zusammenhang zwischen Adhärenz, Dauer der Therapieunterbrechung und HIV-RNA-Replikation (Parienti et al. 2010)

Eine Kohortenstudie von Kitahata et al. quantifiziert die Korrelation zwischen einer niedrigen Adhärenz und einem erhöhtes Risiko für Tod und die Entwicklung von AIDS mit dem Faktor fünf im Vergleich zu einer hohen Adhärenz (Abbildung 8). (Kitahata 2004)

Table 3. Adjusted hazard ratio of progression to clinical AIDS and or death according to selected variables. (*n*= 168)

Variable	Hazard ratio (95% CI)	<i>P</i> value
Antiretroviral adherence level		
> 90%	1 (Ref)	
70–90%	0.52 (0.14–2.03)	> 0.2
<70%	5.71 (2.01–16.2)	0.001

Abbildung 8: Hazard Ratio der Krankheitsprogression zu AIDS und/oder Tod (Kitahata 2004)

Vorteile einer guten Adhärenz sind nicht nur die positiven Effekte auf das Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen oder opportunistischen Infektionen, sondern auch auf die Häufigkeit von Todesfällen mit anderen Ursachen wie Krebserkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen, Leber- und Nierenerkrankungen oder schwere bakterielle Infektionen. Als mögliche Ursachen werden chronische Entzündungsreaktionen im Rahmen der Hyperaktivierung des Immunsystems durch die anhaltende HIV-Replikation gesehen. (Tebas et al. 2011; Torriani et al. 2011)

Suboptimale Adhärenz erhöht zudem das Risiko einer Resistenzentwicklung. Bei nicht ausreichenden, aber dennoch vorhandenen Substanzspiegeln (z.B. aufgrund unregelmäßiger Tabletteneinnahme) wird ein Selektionsdruck auf das hoch mutationsfähige HI-Virus ausgeübt. In Folge können sich resistente Virusvarianten rasch vermehren, und das eingesetzte Medikament ist nicht mehr wirksam. (BDI 2011) Die klinischen Konsequenzen sind notwendige Wechsel zu evtl. komplexeren und nebenwirkungsträchtigeren Behandlungen sowie eine Reduzierung von Therapieoptionen.

Die Reduktion der einzunehmenden Anzahl an einzelnen Tabletten, Substanzen sowie der Einnahmezeitpunkte führt generell zu einer signifikanten Verbesserung der Adhärenz bei chronischen Erkrankungen, die den Einsatz multipler Therapien erfordern – dies zeigt sich in verschiedenen Indikationen wie arterieller Hypertonie, Diabetes Mellitus oder Tuberkulose. Wegen der Anforderung der lebenslangen Einnahme einer HIV-Therapie von zumindest drei Wirkstoffen aus mindestens zwei Substanzklassen kommt der Therapievereinfachung für HIV-Patienten durch Verminderung der Tablettenzahl und Einnahmezeitpunkte eine besondere Bedeutung zu.

Der G-BA hat 2008 eine Richtlinie herausgegeben, um den komplexen Anforderungen im Rahmen der ART Rechnung zu tragen. (G-BA 2008) Auch die Kassenärztliche

Bundesvereinigung sieht spezielle Anforderungen in der Behandlung von HIV aufgrund spezifischer Nebenwirkungen und lebenslanger Therapieformen und hat entsprechend in 2009 eine Qualitätsvereinbarung herausgegeben. (KBV 2009) Klinische Leitlinien unterstreichen entsprechend die Bedeutung vereinfachter Einnahmeformen. (DAIG and ÖAG 2009; Gazzard et al. 2008; DAIG and ÖAG 2010; New York State Department of Health 2010; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents & DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) 2011)

Dennoch sind entsprechende Therapieoptionen bisher begrenzt. Emtricitabin/Efavirenz/Tenofoviridisoproxil [*Atripla*[®]] ist das erste und bisher einzige STR, das ein komplettes Behandlungsregime für HIV-Patienten in einer Tablette darstellt. Es ist jedoch nicht für die Behandlung von nicht vorbehandelten HIV-Patienten zugelassen (siehe auch Tabelle 3-7).

Unabhängig vom Bedarf der vereinfachten Einnahme existiert ein weiterhin nur teilweise gedeckter Bedarf an neuen und effektiveren Therapieoptionen für HIV als Antwort auf Resistenzentwicklungen und unterschiedliche Nebenwirkungsprofile existierender Behandlungsformen (siehe auch Kapitel 3.1, Tabelle 3-3).

Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [*Eviplera*[®]] ist nach Emtricitabin/Efavirenz/Tenofoviridisoproxil [*Atripla*[®]] die zweite Wirkstoffkombination in Form eines Single-Tablet-Regime (STR) und das erste STR mit Zulassung für nicht vorbehandelte Patienten.

Gerade bei niedrigvirämischen Patienten wird deren leitliniengerechte (frühe) Behandlung häufig aufgrund von Bedenken hinsichtlich Verträglichkeit während lebenslanger Therapie herausgezögert. Die außerordentlich gut verträgliche Wirkstoffkombination in Eviplera[®] bietet eine Option, die es nicht vorbehandelten Patienten ermöglicht, früh genug mit der Therapie zu beginnen.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die umfassendste Dokumentation von HIV-Infektionen und AIDS in Deutschland erfolgt beim Robert-Koch-Institut (RKI), das diese regelmäßig publiziert und eine interaktive Datenbank zum Abruf der erhobenen Daten zur Verfügung stellt. Seit 1982 existiert ein AIDS-Fallregister, seit 2001 gemäß §7 (3) Infektionsschutzgesetz eine Meldepflicht zu HIV-Erstdiagnosen. Die folgenden Angaben des RKI zu Inzidenz basieren auf diesen Quellen, sowie einer Reihe an Surveillance- und Inzidenzstudien.

Da Infektionszeitpunkt und HIV-Test bzw. das Auftreten von AIDS zeitlich weit auseinander liegen können, erlauben die Meldungen von HIV-Neudiagnosen keinen direkten Rückschluss auf den Infektionszeitpunkt. Den dargestellten Zahlen liegt die Annahme zugrunde, dass die Zahl der Erstdiagnosen (zeitverzögert) die Zahl der Neuinfektionen reflektiert. Die Angaben zur HIV-Prävalenz basieren auf dem gemäß oben genannten Meldedaten geschätzten Verlauf der HIV-Inzidenz seit Beginn der Epidemie. Die Schätzungen zur AIDS-Inzidenz basieren auf den AIDS-Fallmeldungen und zeichnen sich nach Bewertung des RKI durch eine hohe Vollständigkeit aus. Alle Eckdaten zur Prävalenz und Inzidenz werden vom RKI jedes Jahr neu zusammengestellt. (RKI 2010)

Abbildung 9 zeigt den Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland bis Ende 2010. Seit Beginn dieses Jahrtausends kam es zu einem erneuten Anstieg der Zahlen, insbesondere bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM). (RKI 2011c) In 2010 wurden insgesamt 2.918 HIV-Neudiagnosen gestellt, in 2009 2.885. Die absolute Zahl der HIV-Neudiagnosen bei MSM stieg geringfügig zwischen 2009 und 2010 von 1.646 auf 1.684. Die Zahl der HIV-Neudiagnosen von Personen mit Angabe eines heterosexuellen Infektionsrisikos (HET) ging leicht zurück von 425 auf 411. Bei Konsumenten intravenös verabreichter Drogen (IVD) erfolgten 101 Neudiagnosen in 2010, bei Migranten aus Hochprävalenzländern (HPL) 273. (RKI 2011c) Für 2011 gibt das RKI 2800 Neudiagnosen an. (RKI 2011) Laut RKI werden in Deutschland zurzeit etwa 75 – 80% der in Deutschland lebenden Menschen mit einer HIV-Diagnose antiretroviral therapiert.

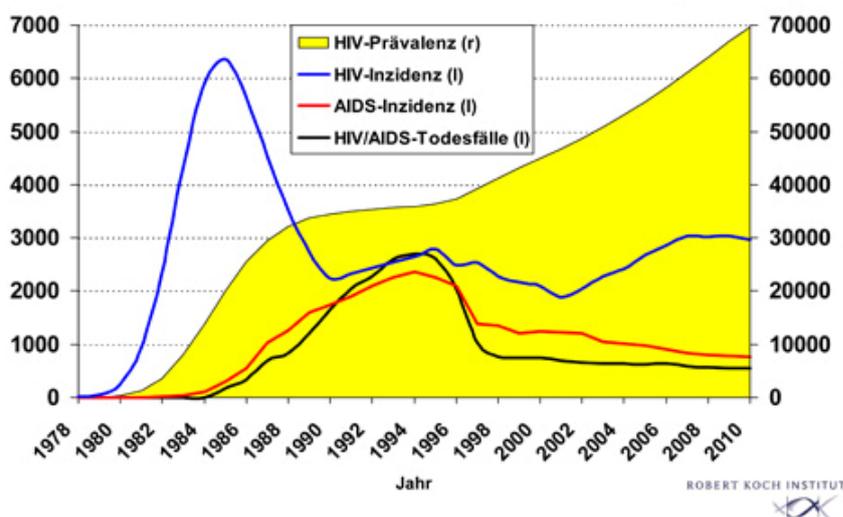


Abbildung 9: HIV/AIDS Inzidenz, Prävalenz und Todesfälle in Deutschland, Ende 2010 (RKI 2011c)

Tabelle 3-13: Epidemiologische Kurzinformation des Robert-Koch Instituts. (RKI 2011a) – Originalzahlen des RKI inkl. Streuungsdaten

Menschen, die Ende 2011 mit HIV/AIDS leben	~ 73.000 (66.000 – 80.000)
Männer	~ 61.500 (56.000 – 68.000)
Frauen	~ 11.500 (10.000 – 13.000)
Männer, die Sex mit Männern haben	~ 45.000 (41.000 – 49.000)
Personen, die sich über heterosexuelle Kontakte infiziert haben	~ 11.000 (10.000 – 12.000)
Intravenöse Drogengebraucher	~ 8.600 (7.300 – 9.900)
Personen aus sog. Hochprävalenzregionen	~ 7.800 (7.100 – 8.500)
Zahl der Neudiagnosen in Deutschland 2011	~ 2.800 (2.500 – 3.100)
Zahl der Neuinfektionen in Deutschland 2011	~ 2.700 (2.400 – 3.000)
Männer	~ 2.250 (2.000 – 2.500)
Frauen	~ 450 (410 – 500)
Männer, die Sex mit Männern haben	~ 1.500 (1.400 – 1.700)
Heterosexuelle Kontakte	~ 820 (760 – 880)
i. v. Drogengebrauch	~ 360 (270 – 430)
Mutter-Kind-Transmission	< 10
Neue AIDS-Erkrankungen im Jahr 2010	~ 760 (730 – 790)
Männer	~ 610 (590 – 640)
Frauen	~ 150 (130 – 170)
HIV-Infizierte unter antiretroviraler Therapie im Jahr 2011	~ 52.000
Gesamtzahl der HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie	~ 100.000 (91.000 – 110.000)

Tabelle 3-14: Gemeldete HIV-Neu-Diagnosen nach Jahr für Deutschland; Fälle entsprechend der Referenzdefinition des RKI; Datenstand 01.03.2011

Jahr	Gesamt
2001	1443
2002	1719
2003	1978
2004	2224
2005	2508
2006	2666
2007	2800
2008	2850
2009	2885
2010	2918

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

Zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von HIV in Deutschland in den kommenden Jahren konnten keine validen Schätzungen identifiziert werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)		Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation
a	Anzahl der HIV-Neudiagnosen (2011)	2.800
b	Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml (ca. 50 % von a)	1.400
c	Davon Patienten ohne PPI-Einschränkung (ca. 80 % von b)	1.120
d	Davon GKV-Patienten (87 % von c)	974
e	Zielpopulation: Nicht vorbehandelte GKV-Patienten mit Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml und ohne PPI-Einschränkung	974

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Datenbasis für die Anzahl der HIV-Neudiagnosen sind die oben beschriebenen Inzidenzzahlen des RKI. Als Datengrundlage werden die Angaben des RKI zu Neudiagnosen herangezogen. Neudiagnosen sind nicht mit Therapiebeginn gleichzusetzen, da bei letzterem weitere Faktoren wie z.B. CD4-Zellzahl bei Diagnose, der Verlauf früherer Diagnosen, bzw. Versorgungsanteile eine Rolle spielen. Laut RKI liegt der Anteil der Patienten mit einer CD4-Zellzahl < 350 Zellen/ml bei Diagnose bei ca. 40 %. (RKI 2011b)

Auch zum Anteil der HIV-Patienten mit ≤ 100.000 Kopien/ml unter den Neuinfektionen wurde beim RKI recherchiert. Entsprechende Daten zur Basis-Viruslast sind nicht publiziert. Daher wurden Daten einer deutschen Kohortenstudie herangezogen, in die 534 nicht vorbehandelte HIV-Patienten zwischen Juli 2005 und August 2006 von 50 Studienzentren in Deutschland eingeschlossen wurden und *Truvada*[®] in Kombination mit einem NNRTI oder PI erhielten. Die Patienten wurden für mindestens drei Jahre nachverfolgt. Zielkriterien war das Erfassen von Wirksamkeit, Sicherheit und Krankheitsprogression in einem klinischen Praxiskontext. Im Rahmen der Studie wurde auch die Viruslast zu Beginn der Therapie erfasst und mangels alternativer Datenquellen der oben genannten Berechnung zugrunde gelegt. In dieser Studie waren 50 % der Patienten niedrigvirämisch (Einschluss Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml). (Gallo 2011)

Die Angaben zur Häufigkeit der Verordnungen von Protonenpumpeninhibitoren basieren auf internen Primärmarkt-Forschungsangaben. Diese ergaben, dass ca. 20 % der HIV-Patienten einen Protonenpumpeninhibitor einnehmen und somit auf Grund der bestehenden Kontraindikation nicht für eine Rilpivirin-Therapie in Frage kommen (Gilead 2011c) Die Angaben zum Anteil der PKV-Patienten (13%) basieren auf Datenerhebungen von IMS. (IMS 2011)

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: 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
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [Eviplera®]	Nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-Patienten mit einer Viruslast < 100.000 Kopien/ml	erheblich	974

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Der erhebliche Zusatznutzen von *Eviplera*[®] gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *Truvada*[®]/*Sustiva*[®] resultiert aus

- A einem verbesserten Verträglichkeitsprofil sowie
- B der vereinfachten Einnahme infolge der STR-Formulierung.

A – Verträglichkeitsprofil

Die Phase-3-Studien ECHO (C209) und THRIVE (C215) demonstrierten Nicht-Unterlegenheit von Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil im Vergleich zu Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil hinsichtlich der Endpunkte virologische Response (TVLOR, Viruslast von < 50 Kopien/ml in Woche 48), virologischem Versagen und CD4-Zellzahl.

Bei der Lebensqualität (SF6d) zeigte sich in der Gesamtauswertung der Daten ein Vorteil für Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil im Vergleich zu Efavirenz +

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil mit einer SMD 0,21 (95 % KI: [0,00; 0,41], $p = 0,05$). Für die verschiedenen Subkategorien zur Lebensqualität lagen keine statistisch signifikanten Differenzen vor.

Die Meta-Analysen zeigen für die Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-Gruppe signifikant weniger unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 im Vergleich zur Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-Gruppe (OR = 0,50; 95% KI [0,30; 0,83] $p = 0,008$). Ebenfalls fanden sich in der Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-Gruppe signifikant weniger Patienten mit Schwindelgefühl (OR = 0,30; 95% KI [0,19; 0,47] $p < 0,00001$), signifikant weniger Patienten mit Störungen im Zentralnervensystem (OR = 0,53; 95 % KI [0,37; 0,75] $p = 0,0003$), sowie signifikant weniger Patienten mit Hautreaktionen (OR = 0,36; 95 % KI [0,15; 0,85] $p = 0,02$). Alle anderen Parameter zur Sicherheit zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede. Damit ergeben sich gemäß der quantitativen Operationalisierung, des IQWiG nach A11-02 Belege für eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund der Reduktion von schweren und potentiell lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignissen und für eine „moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ durch die Reduktion der Einzelereignisse Schwindelgefühle und Rötungen.

B – STR-Formulierung

Ein erheblicher Zusatznutzen der neuen Wirkstoffkombination *Eviplera*[®] resultiert außerdem aus der Darreichungsform als STR. Ein STR bietet eine komplette antiretrovirale Kombinationstherapie aus drei Wirkstoffen in einer Tablette bei täglicher Einmalgabe.

Verschiedene durch eine strukturierte Recherche identifizierte Studien und Analysen zeigen einen Zusammenhang zwischen dem Behandlungsschema und der Adhärenz sowie der Viruslast.

Wie im Modul 4 Kapitel 4.3.2.3.3 ausgeführt, ist durch die Gabe eines einmal täglich einzunehmenden kompletten ART-Regimes im Vergleich zu Therapieschemata mit mehrmals täglich einzunehmenden Arzneimitteln von einer deutlichen Verbesserung der Adhärenz sowie des virologischen Ansprechens auszugehen (Meta-Analyse auf der Basis von Parienti et al. (2009)).

Sechs Studien (Boyle et al. 2008; Gallant et al. 2006; Gathe et al. 2011; Molina et al. 2007; Portsmouth et al. 2005; Rode et al. 2008; Ruane et al. 2006) zeigen eine statistisch signifikant verbesserte Adhärenz bei Einmalgabe im Vergleich zur Zweimalgabe (+4,5 %; 95 %-KI: [1,5 %; 7,5 %]; $p < 0,004$, siehe Abbildung 24 Modul 4), sowie einen entsprechenden Vorteil hinsichtlich der Viruslast (6 %; 95 % KI: [1; 10]; $p = 0,010$, siehe Abbildung 25 in Modul 4) bei Einmalgabe im Vergleich zur Zweimalgabe.

Eine weitere Verbesserung der Adhärenz folgt aus der Gabe eines STR, wie die Untersuchungen von Bangsberg (2010) und Sax (2010) zeigen.

In einer retrospektiven Auswertung von Studiendaten zum Vergleich einer Einmal-Tablettengabe (STR) mit anderen Therapieschemata mit mehreren Tabletten täglich (Bangsberg 2010) konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß an Adhärenz in der Patientengruppe mit der einmal täglichen Gabe einer Tablette größer war: 67,5 % der Patienten zeigten eine Adhärenz von über 90 % während in den anderen Gruppen weniger Patienten diesen Bereich der Adhärenz erreichten: r-PI 37,5 %, PI 36,4 %, NNRTI 23,1 %. Diese Tendenz zeigte sich auch bei der Darstellung pro Behandlungsmonat: Patienten unter STR lagen im Schnitt in jedem Monat über 80 % und in drei von sechs Monaten bei mind. 90 %, während die Patienten mit den drei anderen Behandlungsarten nur bei 2 von 18 Messungen bei 80 % lagen. (Abbildung 11)

In der gleichen Auswertung von Bangsberg (2010) wurde auch der Zusammenhang zwischen dem Therapieschema und dem Therapieerfolg, gemessen anhand des Unterschreitens der Nachweisgrenze für die Viruslast (< 50 Kopien/ml), untersucht. In Abbildung 12 werden die Ergebnisse für die Einmalgabe einer Tablette mit der Gabe von r-PI verglichen. Dafür wurden die Patienten in Adhärenz-Kategorien eingeteilt. In allen Kategorien ist die Anzahl Patienten, die unter die Nachweisgrenze kamen, in der Gruppe unter STR um mind. 10 % höher als in der Gruppe, die r-PI erhielt. Besonders deutlich ist dieser Vorteil bei den Patienten in den beiden Kategorien mit einer Adhärenz von unter 75 %. Hier kamen 30 % mehr Patienten unter STR unter die Nachweisgrenze als in der Gruppe unter r-PI.

Der Zusammenhang zwischen Adhärenz und Viruslast, Krankheitsprogression und Tod wird in Kapitel 3.2 ausführlich beschrieben.

Auch eine Verminderung des Risikos für eine Hospitalisierung konnte beobachtet werden: Die Auswertung einer Datenbank mit Daten von 7.073 Patienten, von denen 1.829 ausgewertet werden konnten, untersuchte den Zusammenhang zwischen der Adhärenz, der Anzahl der täglichen Tabletteneinnahme und dem Risiko einer Hospitalisation (Sax 2010). Ein Anteil von 47 % der Patienten unter STR erreichte eine Adhärenz von $\geq 95\%$ während nur 41 % der Patienten, die täglich zwei Tabletten einnahmen, diese Adhärenz erreichten sowie 34 % der Patienten mit drei oder mehr Tabletten pro Tag. Für das Risiko einer Hospitalisation wurde eine Verminderung um 24 % festgestellt, wenn die Patienten eine Tablette pro Tag einnahmen im Vergleich zur Einnahme von drei oder mehr Tabletten pro Tag (Odds Ratio: 0,770; $p = 0.003$). (Sax 2010)

Eine weitere Auswertung zum Risiko einer Hospitalisierung im Verhältnis zur Adhärenz wurde von Cohen (2011) publiziert. Die Autoren werteten eine größere Datenbank aus, die Daten von ca. 26 Millionen Verschreibungen über einen zeitlichen Verlauf enthielt, sowie Angaben zur Diagnose, der Therapie, den ärztlichen Leistungen und der Hospitalisation. Daten zu Laborparametern, wie Viruslast und CD4-Zellzahl, waren nicht verfügbar. Die Patienten wurden in Bezug auf ihre Therapie in zwei Gruppen unterteilt: Einnahme von einer Tablette täglich (STR) sowie Einnahme von zwei oder mehr Tabletten täglich. Patienten unter

STR hatten 14 % weniger Hospitalisationen als Patienten unter einer Therapie mit einer Einnahme von zwei oder mehr Tabletten täglich. (Abbildung 12) Die Hazard ratio für eine Hospitalisierung im Vergleich von STR und einer zwei- und mehrfachen Tablettengabe pro Tag betrug 0,753 mit einem p-Wert < 0,0001 (Multiple-Event Cox Model). (Cohen 2011)

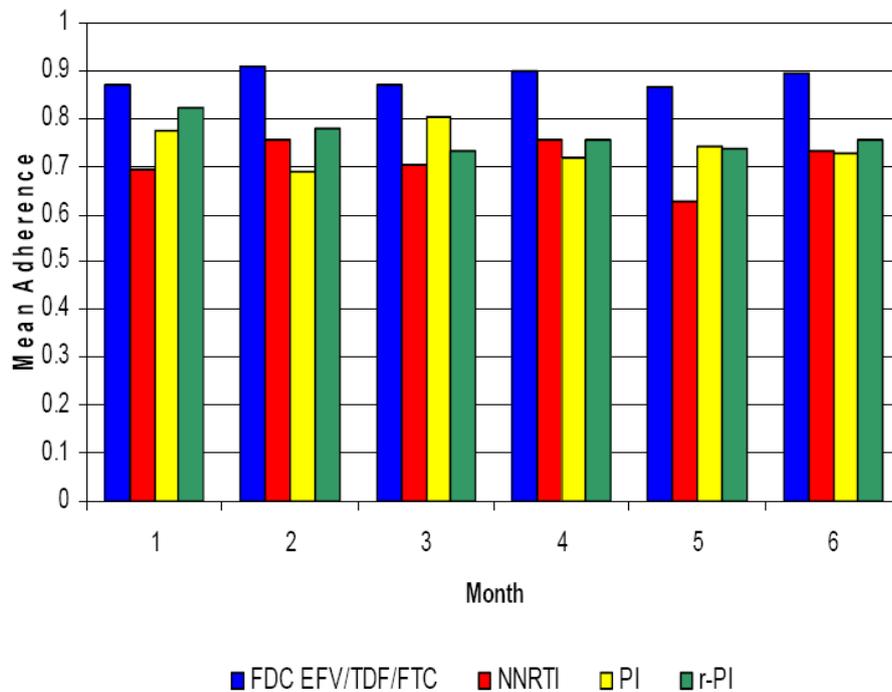


Abbildung 10: Durchschnittliche Adhärenz bei Behandlungskombination und Monat (Bangsberg et al. 2010)

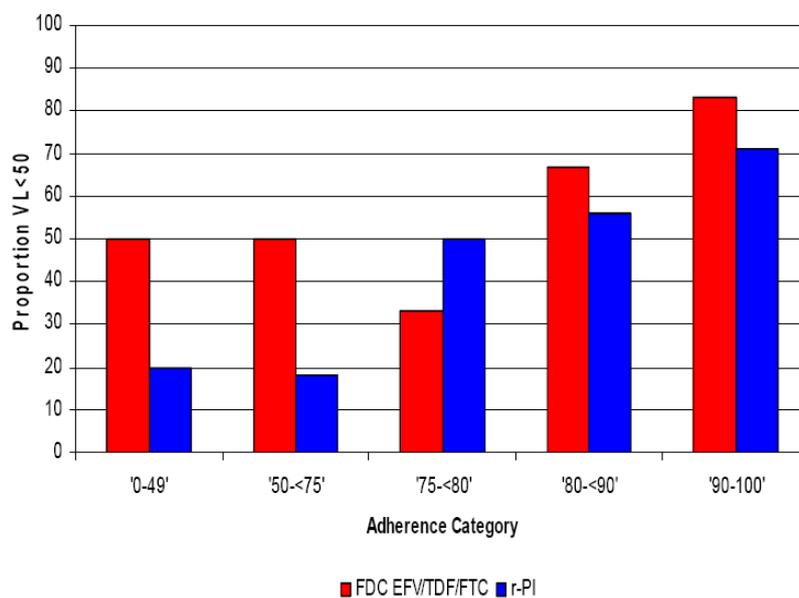


Abbildung 11: Anteil HIV RNA < 50 Kopien/ml nach Adhärenz Level (Bangsberg et al. 2010)

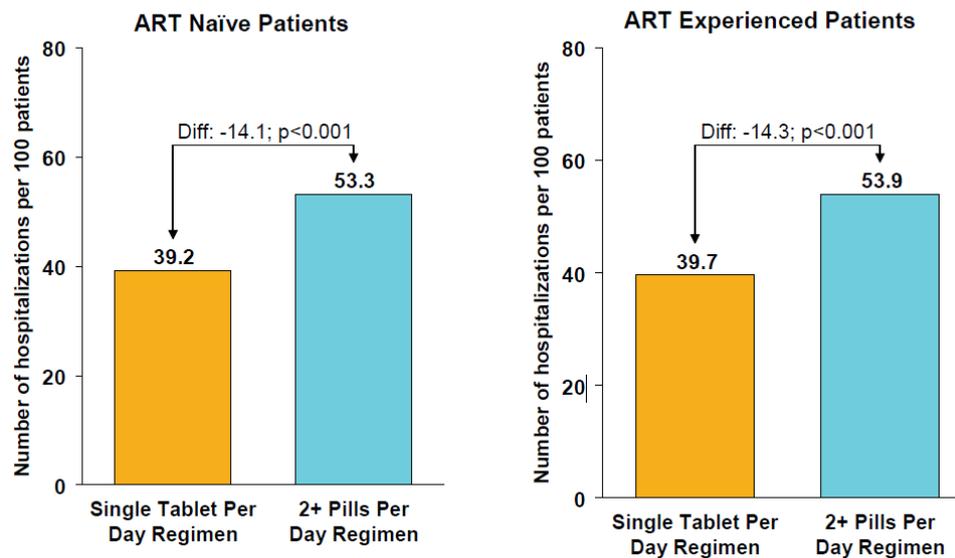


Abbildung 12: Reduktion der Hospitalisierungen unter STR im Vergleich zu Patienten mit mehrfach täglicher Tabletteneinnahme (2+) (Cohen et al. 2011)

Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Eviplera*[®]] ist nach Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [*Atripla*[®]] die zweite Wirkstoffkombination in Form eines Single-Tablet-Regime (STR) und das erste STR mit Zulassung für therapienaive Patienten. Insbesondere bei diesen ist aufgrund der zu erwartenden Einnahme der Therapie über teils mehr als 30 Jahre hinweg eine gute Adhärenz essentiell.

Aus den aufgeführten Daten und Analysen ergibt sich für das Arzneimittel Eviplera[®] als STR aus Emtricitabin, Rilpivirin und Tenofovirdisoproxil für nicht vorbehandelte, niedrigvirämische Patienten (Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml) ein erheblicher Zusatznutzen. Das STR bedingt eine höhere Adhärenz, in deren Folge sowohl die klinischen Ergebnisse, beurteilt anhand des Unterschreitens der Nachweisgrenze für die Viruslast, sowie ein vermindertes Risiko für eine Hospitalisierung. Die STR-Formulierung beeinflusst die Therapiequalität, ist von daher in hohem Maße versorgungsrelevant und sollte entsprechend Eingang in die Nutzenbewertung finden.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Die Angaben zum therapeutischen Bedarf, zur Inzidenz und Charakterisierung der Zielpopulation basieren auf einer systematischen Recherche, welche in den folgenden Tabellen dargestellt ist. Für den therapeutischen Bedarf erfolgte ein Fokus auf Stellungnahmen von Experten und Meinungsbildnern aus Politik und Medizin in Deutschland aus dem Zeitraum ab 2009. Ansonsten wurden die Suchresultate limitiert auf Dokumente, die in den letzten zehn Jahren publiziert wurden. Die Suche erfolgte primär in Literaturdatenbanken und mit Suchfunktionen auf spezialisierten Seiten. Suchdetails sind unten aufgeführt. Die Suchkriterien wurden auf die entsprechenden Suchoberflächen der Datenbanken und Internetseiten angepasst. Einzelne Suchbegriffe (z.B. Singular oder Plural) und entsprechende MeSH-Terms wurden in das Suchfeld „mit allen Wörtern“ eingegeben. Wenn möglich, wurde in den Suchoberflächen die Einschränkung „in Title in Abstract“ verwendet.

Tabelle 3-17: Protokoll zum Review: Charakterisierung der Zielpopulation (Kapitel 3.2.1), therapeutischer Bedarf (Kapitel 3.2.2), und der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Kapitel 3.2.3).

Studienfrage	Ziel ist die Bestimmung des therapeutischen Bedarfs, die Charakterisierung, Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit HIV in Deutschland.
Datenbanken Zeitraum: ab 2001	<p>Literaturdatenbanken</p> <ul style="list-style-type: none"> - PubMed/MEDLINE - Cochrane Collaboration (Cochrane Systematic Reviews) <p>Suchmaschinen</p> <p>Google</p> <p>Behördliche Internetseiten und Datenbanken</p> <ul style="list-style-type: none"> - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) [http://www.dimdi.de] - Robert-Koch Institut (RKI) Gesundheitsberichterstattung des Bundes [http://www.gbe-bund.de] - Statistisches Bundesamt (DESTATIS): [http://www.destatis.de] - Bundesministerium für Gesundheit (BMG) [http://www.bmg.bund.de] - Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) [http://www.kbv.de] - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) [http://www.akdae.de] - Sachverständigenrat Gesundheit [http://www.svr-gesundheit.de] - Apothekerverband [http://www.abda.de]
Untersuchungs- population [Einschluss- kriterium 1]	Patienten in Deutschland mit HIV.
Studienart / Design / Auswertung [Einschlusskriterium 2]	Alle als Volltext verfügbaren Dokumente
Sprache [Einschluss- kriterium 3]	Vorliegend in englischer oder deutscher Sprache
Ausschlusskriterien [A]	<p>[A1] bis [A3]: Verletzung der Einschlusskriterien [E1] bis [E3]</p> <p>[A4]: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen</p> <p>[A5]: Dokumente publiziert vor 2001 bzw. (therapeutischer Bedarf) 2009</p>

Suchbegriffe (englisch):

#1 HIV [Mesh]

#2 “antiretrovirals” [Mesh] OR “antiretroviral therapy”

#3 incidence OR prevalence OR frequency OR epidemiology

#4 „unmet need“ OR „unmet medical need“

#5 Germany

Suchbegriffe (Deutsch):

#1 „HIV“ OR „AIDS“ OR „HIV/AIDS“

#2 “Antiretrovirale Medikamente” OR „Antiretrovirale Therapie“

#3 Inzidenz OR Prävalenz OR Häufigkeit OR Epidemiologie

#4 Therapeutischer Bedarf OR Versorgungsbedarf OR Versorgungslücke

#5 Deutschland

Tabelle 3-18: Ergebnisse der Literatursuche am 29.09.2011 für die Charakterisierung der Zielpopulation und der Abschätzung der Inzidenz in Deutschland

Datenbank / Internetseite	Suchbegriffe	Suchresultate	Verwendete Dokumente
PubMed/ MEDLINE ²	[#1 AND #3 AND #5] OR [#1 AND #4]	126	5
Cochrane Library	#1	123	0
Google ¹	#1 UND #3	737	0
Google ¹	#1 UND #4	8007	0
BMG	#1	107	0
RKI	#1	60	3
DESTATIS	#1	68	0
IQWiG	#1	53	0
AkdÄ	#1	109	0
KBV	#1	92	1
Bundesärztekammer	#1	24	0
Apothekerverband	#1	13	0
Sachverständigenrat Gesundheit	#1	0	0
Deutsches Ärzteblatt	#1	181	4

¹ Nur die ersten 50 Treffer wurden manuell gesichtet
² Beschränkung auf Deutsch oder Englisch

Durch die Suche in verschiedenen Datenbanken kam es zu Duplikaten. Das Aussortieren von Duplikaten wurde manuell durchgeführt. Nach Sichtung des Titels bzw. des Abstracts (sofern eines vorlag) wurden die Referenzen mit fehlender Relevanz ausgeschlossen. Auf dieser Grundlage wurden die Publikationen im Volltext gesichtet und analysiert, ob sie zur

Erstellung der Abschnitte 3.2. herangezogen werden können, d.h. die Einschlusskriterien E1 bis E4 erfüllen. Drei Publikationen des RKI, fünf Publikationen aus der PubMed/Medline Suche und vier Publikationen des deutschen Ärzteblattes konnten verwendet werden. Mit Hilfe der Referenzlisten der selektierten Publikationen sowie durch das Unternehmen bereitgestellter Fachliteratur wurden weitere Publikationen identifiziert, welche nicht in der Tabelle oben aufgeführt sind.

Nach Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit waren im Jahr 2010 ungefähr 90 Prozent der Bevölkerung in Deutschland gesetzlich krankenversichert. (BMG 2010)

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Bae, J.W., Guyer, W., Grimm, K., & Altice, F.L. 2011. Medication persistence in the treatment of HIV infection: a review of the literature and implications for future clinical care and research. *AIDS*, 25, (3) 279-290 available from: PM:21239892
2. Bangsberg, D.R., Perry, S., Charlebois, E.D., Clark, R.A., Roberston, M., Zolopa, A.R., & Moss, A. 2001. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*, 15, (9) 1181-1183 available from: PM:11416722
3. Bangsberg, D.R., Ragland, K., Monk, A., & Deeks, S.G. 2010. A Single-Tablet-Regime is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. Poster 510, CROI available from: PM:21045636
4. BDI 2011. HIV und AIDS Behandlung. http://www.internisten-im-netz.de/de_hiv-aids-behandlung_575.html
5. BMG 2010. Bundesministerium für Gesundheit Daten des Gesundheitswesens. BMG 1-164
6. Boyle, B.A., Jayaweera, D., Witt, M.D., Grimm, K., Maa, J.F., & Seekins, D.W. 2008. Randomization to once-daily stavudine extended release/lamivudine/efavirenz versus a more frequent regimen improves adherence while maintaining viral suppression. *HIV Clin Trials*, 9, (3) 164-176 available from: PM:18547903
7. Buchbinder, S.P., Katz, M.H., Hessel, N.A., O'Malley, P.M., & Holmberg, S.D. 1994. Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. *AIDS*, 8, (8) 1123-1128 available from: PM:7986410

8. Cohen, C., Davis KL, & Meyers JL 2011. Association between Daily Antiretroviral Pill Burden and Hospitalization Risk in a Medicaid Population with HIV. Poster 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)
9. Danel, C., Moh, R., Minga, A., Anzian, A., Ba-Gomis, O., Kanga, C., Nzunetu, G., Gabillard, D., Rouet, F., Sorho, S., Chaix, M.L., Eholie, S., Menan, H., Sauvageot, D., Bissagnene, E., Salamon, R., & Anglaret, X. 2006. CD4-guided structured antiretroviral treatment interruption strategy in HIV-infected adults in west Africa (Trivacan ANRS 1269 trial): a randomised trial. *Lancet*, 367, (9527) 1981-1989 available from: PM:16782488
10. DAIG, ÖAG, 2009 Antiretrovirale Therapie der HIV-Infektion. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) & Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG) in Abstimmung mit weiteren Fachgesellschaften. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-001.html> (Zugriff am 15.8.2011), *Dtsch Med Wochenschr* 134, S4-S15
11. DAIG, ÖAG, 2010. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Therapie der HIV-1-Infektion. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG) http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien_28-05-2010_V_late.pdf
12. Dressler S 2008. HIV/AIDS Taschenlexikon. <http://www.aidsfinder.org/main/TWBA/afc2r.htm>
13. El-Sadr, W.M., Lundgren, J.D., Neaton, J.D., Gordin, F., Abrams, D., Arduino, R.C., Babiker, A., Burman, W., Clumeck, N., Cohen, C.J., Cohn, D., Cooper, D., Darbyshire, J., Emery, S., Fatkenheuer, G., Gazzard, B., Grund, B., Hoy, J., Klingman, K., Losso, M., Markowitz, N., Neuhaus, J., Phillips, A., & Rappoport, C. 2006. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N.Engl.J Med*, 355, (22) 2283-2296 available from: PM:17135583
14. Emery S & et al. 2011. Major clinical outcomes in patients not treated with antiretroviral therapy (ART) at baseline in SMART; a rationale for a trial to examine early treatment of HIV disease. Poster exhibition: 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract no.WEPEB018
15. G-BA 2004. HIV-Resistenztestung. Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses
16. G-BA 2008. Richtlinie „Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116 b SGB V“, Anlage 3 Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patientinnen und Patienten mit HIV/AIDS. HIVReport
17. Gallant, J.E., DeJesus, E., Arribas, J.R., Pozniak, A.L., Gazzard, B., Campo, R.E., Lu, B., McColl, D., Chuck, S., Enejosa, J., Toole, J.J., & Cheng, A.K. 2006. Tenofovir DF,

- emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N.Engl.J Med*, 354, (3) 251-260 available from: PM:16421366
18. Gallo L 2011. Auswertung Truvada-Kohorte/ Auswertung Baseline Viral Load < 100.000 Kopien/mL und > 100.000 Kopien/mL. Gilead
 19. Gathe J, De Silva BA, Loufty M, & et al. 2011. Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ ritonavir (LPV/r) tablets once-daily (QD) versus twice-daily (BID), coadministered with tenofovir DF (TDF) + emtricitabine (FTC) in antiretroviral- naive (ARV) HIV-1 infected subjects [abstract 775]. Program and abstracts of the the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Boston). Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 2008.
 20. Gazzard, B.G., Anderson, J., Babiker, A., Boffito, M., Brook, G., Brough, G., Churchill, D., Cromarty, B., Das, S., Fisher, M., Freedman, A., Geretti, A.M., Johnson, M., Khoo, S., Leen, C., Nair, D., Peters, B., Phillips, A., Pillay, D., Pozniak, A., Walsh, J., Wilkins, E., Williams, I., Williams, M., & Youle, M. 2008. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV.Med*, 9, (8) 563-608 available from: PM:18826546
 21. Hoffmann C & Rockstoh JK 2010. HIV Buch. Medizin Fokus Verlag, www.hivbuch.de
 22. IMS 2011. Datenerhebung der Berichte IMS DPM und IMS PharaScope National. IMS Health
 23. KBV 2009. Qualitätsvereinbarung HIV/AIDS. Kassenärztliche Bundesvereinigung
 24. Kitahata, M.M., Reed, S.D., Dillingham, P.W., Van Rompaey, S.E., Young, A.A., Harrington, R.D., & Holmes, K.K. 2004. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int.J STD AIDS*, 15, (12) 803-810 available from: PM:15601486
 25. Llibre, J.M., Arribas, J.R., Domingo, P., Gatell, J.M., Lozano, F., Santos, J.R., Rivero, A., Moreno, S., & Clotet, B. 2011. Clinical implications of fixed-dose coformulations of antiretrovirals on the outcome of HIV-1 therapy. *AIDS*, 25, (14) 1683-1690 available from: PM:21673556
 26. Mannheimer, S., Friedland, G., Matts, J., Child, C., & Chesney, M. 2002. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clin Infect.Dis.*, 34, (8) 1115-1121 available from: PM:11915001
 27. Molina, J.M., Podsadeci, T.J., Johnson, M.A., Wilkin, A., Domingo, P., Myers, R., Hairrell, J.M., Rode, R.A., King, M.S., & Hanna, G.J. 2007. A lopinavir/ritonavir-based

- once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res.Hum.Retroviruses*, 23, (12) 1505-1514 available from: PM:18160008
28. New York State Department of Health 2010. Antiretroviral therapy. New York (NY); 2010 Sep. NGC 008023. <http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/antiretroviral-therapy-posted-07-29-2011.pdf>
 29. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents & DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents - A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) 2011. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>, Zugriff am 15.8.2011,
 30. Parienti, J.J., Bangsberg, D.R., Verdon, R., & Gardner, E.M. 2009. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect.Dis.*, 48, (4) 484-488 available from: PM:19140758
 31. Parienti, J.J., Ragland, K., Lucht, F., de la Blanchardiere, A., Dargere, S., Yazdanpanah, Y., Dutheil, J.J., Perre, P., Verdon, R., & Bangsberg, D.R. 2010. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses, as a predictor of HIV RNA replication. *Clin Infect Dis*, 50, (8) 1192-1197 available from: PM:20210643
 32. Paterson, D.L., Swindells, S., Mohr, J., Brester, M., Vergis, E.N., Squier, C., Wagener, M.M., & Singh, N. 2000. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*, 133, (1) 21-30 available from: PM:10877736
 33. Phillips, A. & Pezzotti, P. 2004. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS*, 18, (1) 51-58 available from: PM:15090829
 34. Phillips, A.N., Gazzard, B.G., Clumeck, N., Losso, M.H., & Lundgren, J.D. 2007. When should antiretroviral therapy for HIV be started? *BMJ*, 334, (7584) 76-78 available from: PM:17218713
 35. Portsmouth, S.D., Osorio, J., McCormick, K., Gazzard, B.G., & Moyle, G.J. 2005. Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules. *HIV Med*, 6, (3) 185-190 available from: PM:15876285
 36. RKI 2006. HIV und AIDS, Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 31. Robert Koch Institut

http://www.rki.de/cln_117/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hiv__aids,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/hiv__aids.pdf

37. RKI 2010. Epidemiologisches Bulletin. Robert Koch Institut Nr 46
38. RKI 2011a. Epidemiologisches Bulletin. Robert Koch Institut November Nr 46
39. RKI 2011b. Epidemiologisches Bulletin. Robert Koch Institut Nr 21
40. RKI 2011c. Zum Verlauf der HIV-Epidemie in Deutschland bis Ende 2010. Robert Koch Institut
http://www.rki.de/cln_117/nn_196014/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/hiv__aids__inhalt__teaser.html?__nnn=true
41. Rode RA, Marsh T, Naylor C, Cohen D, & Podsadecki TJ 2008. Adherence with lopinavir/ritonavir (LPV/r) tablet and soft-gel capsule (SGC)-based antiretroviral regimens and predictors of early treatment compliance [abstract P-170]. In: Program and abstracts of the 9th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection (Glasgow). Available at: <http://www.jiasociety.org/content/11/S1/P170>.
42. Ruane, P., Lang, J., DeJesus, E., Berger, D.S., Dretler, R., Rodriguez, A., Ward, D.J., Lim, M.L., Liao, Q., Reddy, S., Clair, M.S., Vila, T., & Shaefer, M.S. 2006. Pilot study of once-daily simplification therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine and efavirenz for treatment of HIV-1 infection. *HIV Clin Trials*, 7, (5) 229-236 available from: PM:17162316
43. Sax P, Meyers J, Mugavery M, & Davis KL 2010. Adherence to antiretroviral treatment regimens and correlation with risk of hospitalization among commercially insured patients in the US. Paper presented at: 10th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2010; Glasgow, UK.
44. Silverberg, M.J., Neuhaus, J., Bower, M., Gey, D., Hatzakis, A., Henry, K., Hidalgo, J., Lourtou, L., Neaton, J.D., Tambussi, G., & Abrams, D.I. 2007. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS*, 21, (14) 1957-1963 available from: PM:17721103
45. Tebas P, Henry K, Matin R, & et al. 2011. Antiretroviral treatment interruption, immune activation and cardiovascular risk. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago 2007, Abstr.H-378
46. Torriani F, Komarow L, Cotter B, & et al. 2011. Control of HIV viral replication is associated with rapid improvement in endothelial function sustained over 24 weeks: A5152s, a substudy of A5142. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: Abstract WEAB302

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Eviplera®]	Nicht vorbehandelte erwachsene HIV-Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	kontinuierlich	365	1
Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil + Efavirenz [Truvada® + Sustiva®]	Nicht vorbehandelte erwachsene HIV-Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	kontinuierlich	365	1

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

Für Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Eviplera®] ist die Zielpopulation mit der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen identisch.

Die Behandlung von HIV-infizierten Patienten mit einer antiretroviralen Therapie findet kontinuierlich statt. (RKI 2006)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der

Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-19). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Eviplera [®]]	Nicht vorbehandelte erwachsene HIV-Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	365
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Truvada [®] + Sustiva [®]]	Nicht vorbehandelte HIV-erwachsene Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	365

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Eviplera [®]]	Rilpivirin: DDD 25 mg * 365 Tage = 9.125 mg pro Jahr Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofovirdisoproxil: DDD 0,245 g * 365 Tage = 89,425 g pro Jahr
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Truvada [®] + Sustiva [®]]	Efavirenz: DDD 0,6 g * 365 Tage = 219 g pro Jahr Emtricitabin: DDD 0,2 g * 365 Tage = 73 g pro Jahr Tenofovirdisoproxil: DDD 0,245 g * 365 Tage = 89,425 g pro Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 Rilpivirin wurden der Fachinformation für *Eviplera*[®] entnommen. (Gilead 2011a)

Die Angaben zu den DDD von Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil und Efavirenz wurden der amtlichen Auflistung der DDD des WIdO entnommen. (WIdO 2011)

Die offiziellen DDD-Angaben zu Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil und Efavirenz entsprechen der Dosierung der einzelnen Wirkstoffe, wie sie in der Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel angegeben sind. (Bristol-Myers Squibb 2011; Gilead 2011b)

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Eviplera®]	Eviplera® (Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) 25 mg/ 200 mg/ 245 mg Filmtabletten 30 Stück: 1.271,73 € Eviplera® (Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) 25 mg/ 200 mg/ 245 mg Filmtabletten 3 x 30 Stück: 3.725,00 €	Eviplera® 30 Stück: 1.110,07 € Eviplera® 3 x 30 Stück: 3.244,12 €
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil [Sustiva® + Truvada®]	Sustiva® (Efavirenz) 600 mg Filmtabletten 3 x 30 Stück: 1.287,40 € Truvada® (Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil) 200 mg/ 245 mg Filmtabletten 3 x 30 Stück: 2.475,03 €	Sustiva®: 1.126,72 € Truvada®: 2.112,16 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Preis für Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Eviplera®] entstammt firmeninternen Quellen bei Gilead. Die Jahrestherapiekosten (Tabelle 3-26) wurden auf Basis der größten und zugleich günstigsten Packungsgröße berechnet. Die Preise für Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Truvada® + Sustiva®] wurden der Lauer-Taxe (Stand 01.10.2011) entnommen. (Lauer Fischer 2011) Die Angaben für Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Truvada® + Sustiva®] entsprechen dabei der größten und zugleich günstigsten erhältlichen Packungsgröße mit 3 x 30 Filmtabletten (N3).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu

berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [Eviplera®]	Nicht vorbehandelte erwachsene HIV-Patienten mit einer Viruslast ≤100.000 Kopien/ml	keine		
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil [Sustiva® + Truvada®]	Nicht vorbehandelte erwachsene HIV-Patienten mit einer Viruslast ≤100.000 Kopien/ml	keine		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Laut Fachinformation für Eviplera[®], Truvada[®], Sustiva[®] sind weder beim zu bewertenden Arzneimittel noch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzliche GKV-Leistungen genannt, die in der Fachinformation als zwingend notwendig („muss“) bezeichnet werden.

Sowohl bei der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Eviplera[®] wie auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die NRTI-Basistherapie, Truvada[®] (Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil), wird jedoch in Abschnitt 4.4 der Fachinformation empfohlen, bei allen Patienten zu Beginn der Behandlung die Kreatinin-Clearance zu überprüfen und im weiteren Behandlungsverlauf die Nierenfunktion im ersten Jahr der Behandlung alle 4 Wochen und in den darauffolgenden Jahren alle drei Monate zu überwachen. (Bristol-Myers Squibb 2011; Gilead 2011a; Gilead 2011b) Da diese Abklärungen sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel wie auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie in gleichem Maße anfallen und außerdem nicht zwingend vorgeschrieben sind, wurden diese hier nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
nicht anwendbar	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-15 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-16 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Eviplera®]	Nicht vorbehandelte erwachsene HIV-Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	keine		
Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Sustiva® + Truvada®]	Nicht vorbehandelte erwachsene HIV-Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	keine		

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-16) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdi soproxil [<i>Eviplera</i> [®]]	Nicht vorbehandelte erwachsene HIV-Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	13.157 € (Rechnung: Kosten pro Packung = 3.244 €/90 Tabletten = 36,05 € pro Tablette x 365 Tabletten pro Jahr)	12.814.918 € (Rechnung: 13.157 € x 974 Patienten)
Efavirenz + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil [<i>Sustiva</i> [®] + <i>Truvada</i> [®]]	Nicht vorbehandelte erwachsene HIV-Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 Kopien/ml	13.135 € (Rechnung Sustiva [®] : Kosten pro Packung Sustiva [®] = 1.127 €/90 Tabletten = 12,52 € pro Tablette x 365 Tabletten pro Jahr = 4.569 €; Rechnung Truvada [®] : Kosten pro Packung Truvada [®] = 2.112 €/90 Tabletten = 23,47 € pro Tablette x 365 Tabletten pro Jahr = 8566 €; Kosten Truvada [®] + Sustiva [®] : 8.566 € + 4.569 € = 13.135 €)	12.793.490 € (Rechnung: 13.135 € x 974 Patienten)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-15, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-16 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu

bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der in Abbildung 13 dargestellte *Forecast* wurde von Gilead Sciences erstellt und basiert auf epidemiologischen Basisdaten (HIV Inzidenz und Prävalenz, HIV-Neuerkrankungen) Primärdaten (Primärmarktforschung) und Sekundärdaten (Marktdaten von IMS Health).

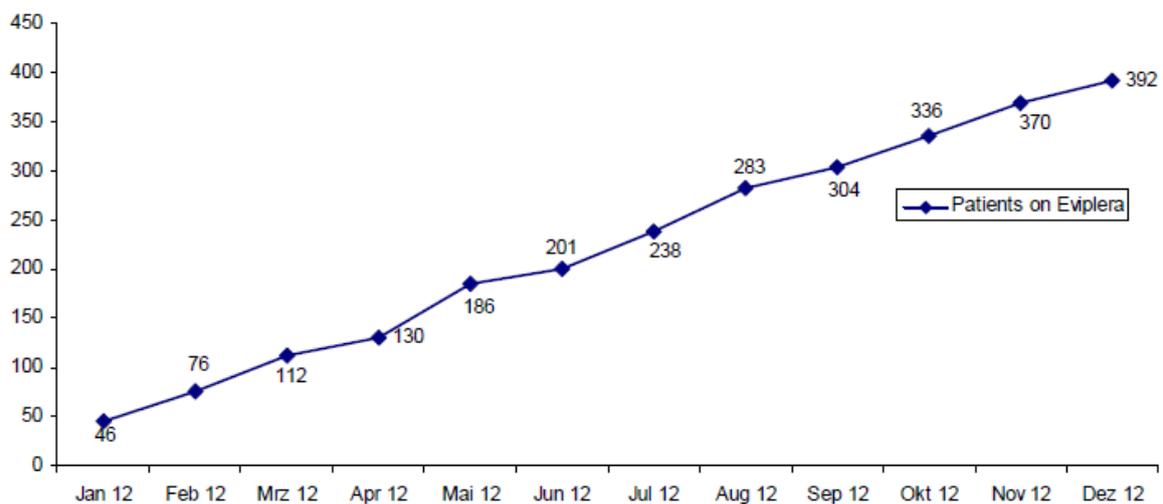


Abbildung 13 Eviplera[®]: *Forecast* für 2012

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.

Wie Abbildung 13 zeigt, liegt die Zahl der Patienten, für die Gilead eine Einstellung auf Eviplera[®] in 2012 erwartet, deutlich unter der Zahl der potentiellen, in Kapitel 3.2.3 ermittelten Zielpopulation. Die Ursachen liegen sowohl in klinischen Aspekten, wie der CD4-Zellzahl, die nach Empfehlung diverser Leitlinien bei Therapiestart unter 350 liegen sollte. Laut RKI liegt der Anteil der Patienten mit einer CD4-Zellzahl < 350 Zellen/ml bei Diagnose jedoch bei nur ca. 40 % (siehe Kapitel 3.2.3). Ein weiterer Grund ist die Geschwindigkeit, mit der sich ein neu zugelassenes Medikament üblicherweise im Markt etabliert. Beide Aspekte spielten bei der Abschätzung der künftigen mit Eviplera[®] behandelten Patienten durch Gilead eine Rolle.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

Die Fachinformation wurde aus dem Internet von der Webseite www.fachinfo.de heruntergeladen.

Die Angaben zur Dosierung von Rilpivirin wurden der Fachinformation für Eviplera[®] entnommen. (Gilead 2011a)

Die Angaben zu den DDD von Efavirenz und Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wurden der amtlichen Auflistung der DDD für Deutschland entnommen. (WIdO 2011) Diese wurden von der Webseite des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) heruntergeladen (http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html).

Der Preis für Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Eviplera[®]] entstammt firmeninternen Quellen bei Gilead. Die Preise für Efavirenz + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil [Sustiva[®] + Truvada[®]] wurden der zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers gültigen Lauer Taxe (Stand 01.10.2011) entnommen. (Lauer Fischer 2011)

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Bristol-Myers Squibb 2011. Sustiva[®] 600 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
2. Gilead 2011a. Eviplera[®] 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH
3. Gilead 2011b. Truvada[®] 200 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH, <http://www.fachinfo.de>
4. Lauer Fischer 2011. Sustiva 600 mg Filmtablette, Truvada 200 mg Filmtablette. Lauer Taxe Online
5. RKI 2006. HIV und AIDS, Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 31. Robert Koch Institut http://www.rki.de/cln_117/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hiv_aids,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/hiv_aids.pdf

6. WIdO 2011. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. *Wissenschaftliches Institut der AOK*

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Abschnitte zur qualitätsgesicherten Anwendung zitieren den Inhalt basierend auf der deutschen Fachinformation von Eviplera[®], welche mit der *Commission Decision* vom 28. November 2011 genehmigt wurde. (Gilead 2011a) Die Nummerierung der Kapitel ist aufgehoben, um eine Verwechslung mit der Dossier-Nummerierung zu vermeiden.

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

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

Dosierung

Erwachsene: Die empfohlene Dosis ist eine Tablette Eviplera einmal täglich oral. Eviplera muss zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Eviplera angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid und Tenofoviridisoproxilfumarat auch als Einzelpräparate zur Verfügung. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu diesen Arzneimitteln. Wenn ein Patient die Einnahme von Eviplera um bis zu 12 Stunden gegenüber der gewohnten Einnahmezeit versäumt, sollte er die Einnahme so bald wie möglich zu einer Mahlzeit nachholen und das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme von Eviplera um mehr als 12 Stunden versäumt, sollte er die versäumte Dosis nicht nachholen und einfach das gewohnte Einnahmeschema fortsetzen. Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Eviplera erbricht, sollte er eine weitere Eviplera Tablette zu einer Mahlzeit einnehmen. Wenn ein Patient später als 4 Stunden nach der Einnahme von Eviplera erbricht, ist bis zur nächsten gewohnten Einnahme keine weitere Eviplera Dosis erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten: Eviplera wurde nicht bei Patienten im Alter von über 65 Jahren untersucht. Bei älteren Patienten sollte Eviplera mit Vorsicht angewendet werden

Nierenfunktionsstörung: Die Behandlung mit Eviplera führte zu einem frühzeitigen geringfügigen Anstieg des mittleren Serumkreatininspiegels, der im Zeitverlauf stabil blieb und als klinisch nicht relevant angesehen wird. Begrenzte Daten aus klinischen Studien sprechen für eine einmal tägliche Dosierung von Eviplera bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 – 80ml/min). Für die Eviplera-Wirkstoffe Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat wurden jedoch keine Daten zum Langzeit-Sicherheitsprofil bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung erhoben. Eviplera sollte deshalb bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung nur dann eingesetzt werden, wenn der potentielle Nutzen der Behandlung gegenüber dem potentiellen Risiko überwiegt. Die Anwendung von Eviplera wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50ml/min). Bei diesen Patienten ist eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich, die mit der Kombinationstablette nicht möglich ist.

Leberfunktionsstörung: Es liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Eviplera bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung (Klasse A oder B nach Child-Pugh-Turcotte [CPT]) vor. Eine Dosisanpassung von Eviplera bei Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Eviplera sollte bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) wurde Eviplera nicht untersucht. Deshalb wird die Anwendung von Eviplera bei diesen Patienten nicht empfohlen. Wenn Eviplera bei Patienten, die mit HIV und Hepatitis-B-Virus (HBV) koinfiziert sind, abgesetzt wird, sollten diese Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Hepatitis hin überwacht werden.

Kinder und Jugendliche: Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eviplera bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Eviplera muss einmal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden. Es wird empfohlen, Eviplera im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Die Filmtablette darf nicht zerkaut oder zerdrückt werden, da dies die Resorption von Eviplera beeinträchtigen kann.

Gegenanzeigen (Fachinformation, Abschnitt 4.3)

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Fachinformation, Abschnitt 4.4.)

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

Virologisches Versagen und Resistenzentwicklung

Eviplera wurde nicht bei Patienten nach virologischem Versagen einer anderen antiretroviralen Therapie untersucht. Eviplera sollte nicht bei HIV-1-Patienten mit nachgewiesener K65R-Mutation angewendet werden. In der gepoolten Analyse der zwei klinischen Studien der Phase 3 (C209 und C215) wiesen Patienten unter Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat + Rilpivirin mit einer Baseline- Viruslast von > 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ ml ein höheres Risiko für virologisches Versagen auf (15,3 % unter Rilpivirin versus 5,9 % unter Efavirenz) als Patienten mit einer Baseline-Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1- RNA-Kopien/ml (4,2 % unter Rilpivirin versus 2,3 % unter Efavirenz). Bei Patienten mit einer Baseline-Viruslast von >100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, war die Rate der therapiebedingten Resistenz gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse- Transkriptase-Hemmer (NNRTI) höher. Im Vergleich entwickelten mehr Patienten mit virologischem Versagen unter Rilpivirin eine Lamivudin-/Emtricitabin-assoziierte Resistenz als Patienten mit virologischem Versagen unter Efavirenz. Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln sollte die Anwendung von Eviplera von einem Resistenztest begleitet werden.

Kardiovaskulär

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

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Eviplera sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid, Tenofovirdisoproxilfumarat oder andere Cytidin-

Analoga, wie z. B. Lamivudin, enthalten. Eviplera darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

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

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Eviplera wird nicht empfohlen bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50ml/min). Bei diesen Patienten ist eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich, die mit der Kombinationstabelle nicht möglich ist. Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel sollte die Einnahme von Eviplera vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Einnahme von Eviplera und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar ist, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden. Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi- Syndrom) wurden in der klinischen Praxis im Zusammenhang mit der Einnahme von Tenofoviridisoproxilfumarat berichtet. Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Eviplera zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) alle 4 Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle 3 Monate zu überwachen. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung, darunter Patienten, die bereits renale Nebenwirkungen während der Anwendung von Adefovirdipivoxil entwickelt hatten, sollte eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erwogen werden. Bei allen Patienten mit einem Serumphosphatspiegel < 1,5mg/dl (0,48 mmol/l) oder einer auf <50ml/min erniedrigten Kreatinin- Clearance, die Eviplera erhalten, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urinerfolgen. Da es sich bei Eviplera um ein Kombinationsarzneimittel handelt und die Dosierungsintervalle der einzelnen Wirkstoffe nicht geändert werden können, muss bei Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance nachgewiesenermaßen auf <50ml/min oder der Serumphosphatspiegel auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, die Therapie mit Eviplera abgebrochen werden. Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Eviplera angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid und Tenofoviridisoproxilfumarat auch als Einzelpräparate zur Verfügung.

Wirkung auf die Knochen

Für beide Phase 3-Studien (C209 und C215) wurde eine Substudie mit DEXA-Scan [Dual Energy X-ray Absorptiometry] durchgeführt, die die Auswirkung von Rilpivirin auf die Veränderung der Ganzkörper-Knochenmineraldichte (BMD) und des Knochenmineralgehalts

(BMC) zu Woche 48 und Woche 96 im Vergleich zu Kontrollgruppen sowohl insgesamt als auch getrennt nach Basistherapie untersuchten. Die DEXA-Substudien zeigten ein leichtes, aber statistisch signifikantes Absinken der Ganzkörper-BMD und des BMC im Vergleich zum Ausgangswert, das für Rilpivirin und die Kontrollgruppe zu Woche 48 und Woche 96 vergleichbar war. Es bestand kein Unterschied in der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für Ganzkörper-BMD oder BMC unter Rilpivirin im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in der Gesamtpopulation wie auch bei Patienten unter einer Basistherapie mit Tenofoviridisoproxilfumarat. In einer kontrollierten klinischen Studie über 144 Wochen, die Tenofoviridisoproxilfumarat mit Stavudin in Kombination mit Lamivudin und Efavirenz bei nicht antiretroviral vorbehandelten Patienten verglich, wurde in beiden Behandlungsgruppen ein leichtes Absinken der BMD der Hüfte und Wirbelsäule beobachtet. Das Absinken der BMD der Wirbelsäule und die Veränderungen der Knochen-Biomarker gegenüber dem Ausgangswert waren nach 144 Wochen signifikant größer in der mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten Patientengruppe. Das Absinken der BMD der Hüfte war in dieser Gruppe bis zur Woche 96 signifikant größer. Es bestand allerdings kein erhöhtes Fraktur- Risiko oder kein Anzeichen auf klinisch relevante Knochenanomalien über 144 Wochen. Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen) können mit einer proximalen renalen Tubulopathie assoziiert sein. Bei Verdacht auf Knochenanomalien sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

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

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Therapie erhalten, weisen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten schwerwiegender, möglicherweise letal verlaufender hepatischer Nebenwirkungen auf. Für eine optimale Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit HBV-Koinfektion sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten. Bitte beachten Sie bei gleichzeitiger antiretroviraler Therapie zur Behandlung einer Hepatitis B oder C auch die jeweilige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) der angewendeten Arzneimittel. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eviplera bei der Therapie der chronischen HBV-Infektion wurden nicht bestimmt. In pharmakodynamischen Studien haben Emtricitabin und Tenofovir einzeln und in Kombination eine Aktivität gegen HBV gezeigt. Das Absetzen der Therapie mit Eviplera bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein. Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion, die Eviplera absetzen, sollten auch noch mehrere Monate nach Beendigung der Behandlung engmaschig klinisch und durch Labortests überwacht werden. Eine erneute Hepatitis-B-Therapie kann erforderlich sein. Bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da eine Exazerbation nach Behandlungsende zu einer Dekompensation führen kann.

Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eviplera wurden nicht bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen bestimmt. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Emtricitabin wird nur

unwesentlich durch Leberenzyme metabolisiert, sodass der Einfluss von Leberfunktionsstörungen begrenzt sein sollte. Bei Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Leberinsuffizienz (CPT-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung von Rilpivirinhydrochlorid erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) wurde Rilpivirinhydrochlorid nicht untersucht. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Tenofovir wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht und es ist keine Dosisanpassung bei diesen Patienten erforderlich. Es ist es unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörungen eine Anpassung der Dosierung von Eviplera erforderlich wird (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Eviplera sollte bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse B) mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie häufiger zu Anomalien der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

Laktatazidose

In Zusammenhang mit der Anwendung von Nukleosid-Analoga wurde über Laktatazidosen berichtet, die im Normalfall mit einer Hepatosteatose einhergehen. Zu den Frühsymptomen (symptomatische Hyperlaktatämie) gehören unter anderem leichte gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen), unspezifisches Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, respiratorische Symptome (schnelles bzw. tiefes Atmen) und neurologische Symptome (einschließlich motorischer Schwäche). Die Laktatazidose hat eine hohe Mortalität zur Folge und kann mit einer Pankreatitis oder mit Leber- oder Nierenversagen einhergehen. Im Allgemeinen trat die Laktatazidose nach einigen bis mehreren Behandlungsmonaten auf. Die Behandlung mit Nukleosid-Analoga muss bei Auftreten einer symptomatischen Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/ Laktatazidose, bei progredienter Hepatomegalie oder bei rasch ansteigenden Transaminasewerten abgesetzt werden. Besondere Vorsicht ist angezeigt bei der Anwendung von Nukleosid-Analoga an Patienten (vor allem adipösen Frauen) mit Hepatomegalie, Hepatitis oder anderen bekannten Risikofaktoren für Lebererkrankungen und Hepatosteatose, einschließlich der Einnahme bestimmter Arzneimittel und Alkoholkonsum. Mit Hepatitis C koinfizierte Patienten, die mit alpha-Interferon und Ribavirin behandelt werden, sind möglicherweise besonders gefährdet. Patienten mit einem erhöhten Risiko müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

Lipodystrophie

Die antiretrovirale Kombinationstherapie wurde mit einer Körperfett-Umverteilung (Lipodystrophie) bei HIV-Patienten in Zusammenhang gebracht. Die Langzeitwirkungen dieser Ereignisse sind derzeit nicht bekannt. Die Kenntnisse über den Mechanismus sind unvollständig. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der viszeralen Lipomatose und Proteasehemmern sowie der Lipomatose und nukleosidischen Reverse-Transkriptase-

Hemmern hergestellt. Patientenspezifische Faktoren wie höheres Alter und arzneimittelspezifische Faktoren, wie die längere Dauer der antiretroviralen Therapie und damit einhergehende Stoffwechselstörungen wurden mit einem erhöhten Lipodystrophie-Risiko in Verbindung gebracht. Im Rahmen der klinischen Untersuchung muss der Patient auch auf körperliche Anzeichen einer Fettumverteilung untersucht werden. Eine Bestimmung der Serum-Lipide und des Blutzuckers beim nüchternen Patienten sollte erwogen werden. Störungen des Fetthaushalts sollten je nach klinischer Notwendigkeit behandelt werden.

Mitochondriale Dysfunktion

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

Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

Osteonekrose

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

Ältere Patienten

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

Sonstige Bestandteile

Eviplera enthält Lactose-Monohydrat. Aus diesem Grund dürfen Patienten mit seltenen, erblichen Krankheiten, wie einer Galaktose- Intoleranz, einem Laktase-Mangel oder einer Glukose-Galaktose-Malabsorption, dieses Arzneimittel nicht anwenden. Eviplera enthält den Farbstoff Gelborange S (E110), der bei manchen Personen allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Fachinformation, Abschnitt 4.5)

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Eviplera durchgeführt. Da Eviplera Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid und Tenofoviridisoproxilfumarat enthält, können alle Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter Eviplera auftreten. Wechselwirkungsstudien mit diesen Wirkstoffen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Rilpivirin wird vorwiegend durch Cytochrom P450 (CYP)3A metabolisiert. Arzneimittel mit CYP3A-induzierender oder -hemmender Wirkung können daher die Clearance von Rilpivirin beeinflussen.

Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert

Bei gleichzeitiger Anwendung von Eviplera und CYP3A-induzierenden Arzneimitteln wurde ein Absinken der Plasmakonzentration von Rilpivirin beobachtet, das nachfolgend zu einem potentiellen Verlust der therapeutischen Wirkung von Eviplera führen kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von Eviplera mit Protonenpumpenhemmern wurde (aufgrund eines Anstiegs des Magen-pH) ein Absinken der Plasmakonzentration von Rilpivirin beobachtet, das in Folge zu einem potentiellen Verlust der therapeutischen Wirkung von Eviplera führen kann.

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Als Fixkombination sollte Eviplera nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die einen der Wirkstoffe Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid oder Tenofoviridisoproxilfumarat enthalten. Aufgrund der Ähnlichkeit mit Emtricitabin sollen keine anderen Cytidin-Analoga wie Lamivudin gleichzeitig mit Eviplera angewendet werden. Eviplera soll nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

Didanosin: Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Didanosin wird nicht empfohlen.

Arzneimittel, die über die Niere ausgeschieden werden: Da Emtricitabin und Tenofovir hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, kann die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinträchtigen oder um die aktive tubuläre Sekretion konkurrieren (z.B. Cidofovir), die Serumkonzentration von Emtricitabin, Tenofovir und/oder dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel erhöhen. Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, wie z.B. aber nicht ausschließlich Aminoglykosiden, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2 (auch als Aldesleukin bezeichnet) sollte die Anwendung von Eviplera vermieden werden.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung wird Vorsicht empfohlen

Cytochrom-P450-Hemmer: Bei gleichzeitiger Anwendung von Eviplera und Arzneimitteln, welche die Enzymaktivität von CYP-3A hemmen, wurde ein Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin beobachtet.

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

P-Glykoproteinsubstrate: Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Arzneimitteln, die P-Glykoprotein-Substrate sind (z. B. Digoxin und Dabigatran), sollte mit Vorsicht erfolgen. In vitro hemmt Rilpivirin das P-Glykoprotein. Die klinische Relevanz dieser Hemmung ist nicht bekannt. Möglicherweise hemmt Rilpivirin intestinales P-Glykoprotein und beeinträchtigt so Arzneimittel, die im Darm durch P-Glykoprotein transportiert werden (z. B. Dabigatran). Dies kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Rilpivirin hemmt die aktive renal-tubuläre Sekretion von Kreatinin. Über denselben Mechanismus kann die Exposition gegenüber Metformin erhöht werden. Bei Beginn oder Beendigung einer gleichzeitigen Behandlung mit Rilpivirin und Metformin sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden.

Studien, die mit anderen Arzneimitteln durchgeführt wurden

Emtricitabin: Emtricitabin hemmte in vitro keine der Stoffwechselreaktionen, die von einer der folgenden humanen CYP450-Isoformen vermittelt werden: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4. Emtricitabin hemmte die für die Glucuronidierung verantwortlichen Enzymsysteme nicht. Es gibt keine klinisch relevanten pharmakokinetischen

Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung von Emtricitabin mit Indinavir, Zidovudin, Stavudin oder Famciclovir.

Tenofoviridisoproxilfumarat: Bei gleichzeitiger Anwendung von Lamivudin, Indinavir, Efavirenz, Nelfinavir oder Saquinavir (Ritonavir-geboostert), Ribavirin oder Adefovirdipivoxil mit Tenofoviridisoproxilfumarat kam es zu keinerlei klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

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

Tabelle 3-27: Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen von Eviplera und anderen Arzneimitteln

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

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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
Proteasehemmer (PI) – geboostert (gemeinsame Anwendung mit niedrig dosiertem Ritonavir)		
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Ritonavir-geboosterten PI führt zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin (Hemmung der CYP3A-Enzyme). Keine Dosisanpassung erforderlich.
Atazanavir/Ritonavir/Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Atazanavir (300 mg einmal täglich)/ Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	
Darunavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Darunavir (800 mg einmal täglich)/ Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Rilpivirin ¹	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 130 % C _{min} : ↑ 178 % C _{max} : ↑ 79 %	
Darunavir (300 mg einmal täglich)/ Ritonavir (100 mg einmal täglich)/ Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	
Lopinavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Lopinavir (400 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Rilpivirin ¹ (Weichkapsel)	Lopinavir: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 11 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 52 % C _{min} : ↑ 74 % C _{max} : ↑ 29 %	
Lopinavir (400 mg zweimal täglich)/ Ritonavir (100 mg zweimal täglich)/ Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	
CCR5-Antagonisten		
Maraviroc/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Es sind keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Keine Dosisanpassung erforderlich.
Maraviroc/Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Maraviroc (300 mg zweimal täglich)/ Tenofovirdisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir-Konzentrationen wurden nicht gemessen, kein Effekt erwartet.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
Integrase-Strangtransfer-Hemmer		
Raltegravir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Es sind keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Keine Dosisanpassung erforderlich.
Raltegravir/Rilpivirin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Raltegravir (400 mg zweimal täglich)/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Raltegravir: AUC: ↑ 49 % C _{12h} : ↑ 3 % C _{max} : ↑ 64 % (Wechselwirkungsmechanismus nicht bekannt) Tenofovir: AUC: ↓ 10 % C _{12h} : ↓ 13 % C _{max} : ↓ 23 %	
Andere antivirale Substanzen		
Ribavirin	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Es sind keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten. Keine Dosisanpassung erforderlich.
Antimykotika		
Ketoconazol/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Azol-Antimykotika kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin führen (Hemmung der CYP3A-Enzyme). Bei einer Dosis von 25 mg Rilpivirin ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Ketoconazol (400 mg einmal täglich)/Rilpivirin ¹	Ketoconazol: AUC: ↓ 24 % C _{min} : ↓ 66 % C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↑ 49 % C _{min} : ↑ 76 % C _{max} : ↑ 30 %	
Fluconazol ² Itraconazol ² Posaconazol ² Voriconazol ²		
Ketoconazol/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifabutin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Eviplera darf nicht in Kombination mit Rifabutin angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (CYP3A-Enzyminduktion). Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen.
Rifabutin (300 mg einmal täglich)/Rilpivirin ¹	Rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ 25-O-Desacetyl-rifabutin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 46 % C _{min} : ↓ 49 % C _{max} : ↓ 35 %	
Rifabutin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
Rifampicin/Emtricitabine	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Eviplera darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (CYP3A-Enzyminduktion). Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen.
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/Rilpivirin ¹	Rifampicin: AUC: ↔ C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↔ 25-Desacetylrifampicin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↓ 80 % C _{min} : ↓ 89 % C _{max} : ↓ 69 %	
Rifapentin ²		
Rifampicin (600 mg einmal täglich)/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg einmal täglich)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Makrolidantibiotika		
Clarithromycin Erythromycin Troleandomycin	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Die Kombination von Eviplera mit diesen Makrolidantibiotika kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Rilpivirin führen (Hemmung der CYP3A-Enzyme). Wenn möglich, sollten Alternativen wie z. B. Azithromycin in Betracht gezogen werden.
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Eviplera darf nicht in Kombination mit diesen Antikonvulsiva angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (CYP3A-Enzyminduktion). Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen.
GLUKOKORTIKOIDE		
Dexamethason (systemisch, außer bei Einzelgabe)	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Eviplera sollte nicht in Kombination mit systemischem Dexamethason (außer als Einzelgabe) angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten dosisabhängigen Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (CYP3A-Enzyminduktion). Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen. Insbesondere für die Langzeit-Behandlung sollten Alternativen in Betracht gezogen werden.
PROTONENPUMPENHEMMER		
Omeprazol/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Eviplera darf nicht in Kombination mit Protonenpumpenhemmern angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (reduzierte Resorption, Erhöhung des Magen-pH). Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen.
Omeprazol (20 mg einmal täglich)/Rilpivirin ¹	Omeprazol: AUC: ↓ 14 % C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↓ 14 %	
Lansoprazol ² Rabeprazol ² Pantoprazol ² Esomeprazol ²	Rilpivirin: AUC: ↓ 40 % C _{min} : ↓ 33 % C _{max} : ↓ 40 %	
Omeprazol/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
H₂-REZEPTORANTAGONISTEN		
Famotidin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Die Kombination von Eviplera mit H ₂ -Antagonisten sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (reduzierte Resorption, Erhöhung des Magen-pH). Es sollten nur H ₂ -Antagonisten verwendet werden, die einmal täglich dosiert werden können. Es sollte ein striktes Dosierungsschema (Einnahme der H ₂ -Antagonisten mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Einnahme von Eviplera) angewendet werden.
Famotidin (Einzeldosis von 40 mg, eingenommen 12 Stunden vor Einnahme von Rilpivirin)/Rilpivirin ¹ Cimetidin ² Nizatidin ² Ranitidin ²	Rilpivirin: AUC: ↓ 9 % C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↔	
Famotidin (Einzeldosis von 40 mg, eingenommen 2 Stunden vor Einnahme von Rilpivirin)/Rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↓ 76 % C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↓ 85 %	
Famotidin (Einzeldosis von 40 mg, eingenommen 4 Stunden nach Einnahme von Rilpivirin)/Rilpivirin ¹	Rilpivirin: AUC: ↑ 13 % C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↑ 21 %	
Famotidin/Tenofovirdisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	
ANTAZIDA		
Antazida (z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat)	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Die Kombination von Eviplera mit Antazida sollte mit Vorsicht angewendet werden, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann (reduzierte Resorption, Erhöhung des Magen-pH). Antazida sollten nur mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach der Einnahme von Eviplera eingenommen werden.
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Bei Beginn der gemeinsamen Anwendung von Methadon mit Eviplera sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Es werden jedoch klinische Kontrollen empfohlen, da bei manchen Patienten die Erhaltungstherapie mit Methadon möglicherweise angepasst werden muss.
Methadon (60–100 mg einmal täglich, individuelle Dosierung)/Rilpivirin	R(-) Methadon: AUC: ↓ 16 % C _{min} : ↓ 22 % C _{max} : ↓ 14 % Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* * basierend auf historischen Kontrollen	
Methadon/Tenofovirdisoproxilfumarat	Methadon: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
ANALGETIKA		
Paracetamol/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Paracetamol (500 mg Einzeldosis)/Rilpivirin ¹	Paracetamol: AUC: ↔ C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↑ 26 % C _{max} : ↔	
Paracetamol/Tenofovirdisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol/Norethindron/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Ethinylestradiol (0,035 mg einmal täglich)/ Rilpivirin Norethindron (1 mg einmal täglich)/Rilpivirin	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↑ 17 % Norethindron: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔* C _{min} : ↔* C _{max} : ↔* * basierend auf historischen Kontrollen	
Ethinylestradiol/Norethindron/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Die Plasmakonzentration von Digoxin kann ansteigen (Hemmung des intestinalen P-Glykoproteins). Bei kombinierter Anwendung von Digoxin und Eviplera wird eine Kontrolle der Digoxinspiegel empfohlen.
ANTIKOAGULANTIEN		
Dabigatran	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Die Kombination von Eviplera mit Dabigatran sollte mit Vorsicht angewendet werden, da ein Anstieg der Plasmakonzentration von Dabigatran zu erwarten ist (Hemmung des intestinalen P-Glykoproteins).
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Die Kombination von Eviplera mit Metformin kann einen Anstieg der Plasmakonzentration von Metformin bewirken (Hemmung der aktiven renalen Sekretion von Metformin). Bei Beginn oder Beendigung einer gleichzeitigen Metformin-Behandlung wird eine sorgfältige Kontrolle der Patienten empfohlen.
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Wechselwirkungen mit den Wirkstoffen von Eviplera wurden nicht untersucht.	Eviplera darf nicht in Kombination mit Präparaten angewendet werden, die Johanniskraut enthalten, da die gleichzeitige Anwendung einen signifikanten Abfall der Plasmakonzentration von Rilpivirin bewirken kann. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Eviplera führen.
HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER		
Atorvastatin/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Atorvastatin (40 mg einmal täglich)/Rilpivirin ¹	Atorvastatin: AUC: ↔ C _{min} : ↓ 15 % C _{max} : ↑ 35 % Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↓ 9 %	
Atorvastatin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C _{max} , C _{min}	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Eviplera
PHOSPHODIESTERASE-TYP-5(PDE-5)-HEMMER		
Sildenafil/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	Keine Dosisanpassung erforderlich
Sildenafil (50 mg Einzeldosis)/Rilpivirin ¹	Sildenafil: AUC: ↔ C _{min} : nicht untersucht C _{max} : ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	
Vardenafil ² Tadalafil ³		
Sildenafil/Tenofovirdisoproxilfumarat	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Fachinformation, Abschnitt 4.6)

Frauen im gebarfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit Eviplera muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Eviplera bei Schwangeren vor. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen deuten jedoch nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität in Verbindung mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat hin. In tierexperimentellen Studien wurde keine Reproduktionstoxizität mit den Wirkstoffen von Eviplera beobachtet. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Rilpivirin in begrenztem Ausmaß plazentagängig ist. Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin auch bei schwangeren Frauen die Plazenta passiert. Bei Ratten und Kaninchen zeigte Rilpivirin keine teratogene Wirkung. Eviplera darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Emtricitabin und Tenofovir in die Muttermilch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob die Wirkstoffe von Eviplera Auswirkungen auf Neugeborene/ Kinder haben. Daher sollte Eviplera während der Stillzeit nicht angewendet werden. Um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden, wird empfohlen, dass HIV infizierte Frauen ihre Kleinkinder auf keinen Fall stillen.

Fertilität

Daten am Menschen zum Einfluss auf die Fertilität von Eviplera sind nicht verfügbar. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen von Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid oder Tenofovirdisoproxilfumarat in Bezug auf die Fertilität.

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

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

Nebenwirkungen/ Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil (Fachinformation, Abschnitt 4.8)

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, für die ein Zusammenhang mit Rilpivirinhydrochlorid und Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat als möglich oder wahrscheinlich erachtet wurde, waren Übelkeit (9 %), Schwindelgefühl (8 %), abnorme Traume (7 %), Kopfschmerzen (6 %), Diarrhoe (5 %) und Schlaflosigkeit (5 %) (gepoolte Daten aus den klinischen Phase 3 - Studien C209 [ECHO] und C215 [THRIVE]). Das Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat in diesen Studien stimmte mit früheren Erfahrungen mit den beiden Wirkstoffen überein, wenn diese jeweils mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen angewendet wurden. Bei mit Tenofovirdisoproxilfumarat behandelten Patienten wurden in seltenen Fällen Nierenfunktionsstörungen, Nierenversagen und proximale renale Tubulopathie (einschliesslich Fanconi-Syndrom), manchmal mit nachfolgenden Knochenanomalien (selten beitragend zu Frakturen), berichtet. Eine Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Eviplera behandelt werden, empfohlen. Laktatazidose, schwere Hepatomegalie mit Steatose und Lipodystrophie sind mit Tenofovirdisoproxilfumarat und Emtricitabin assoziiert. Das Absetzen der Therapie mit Eviplera bei Patienten mit einer HIV-Infektion und einer HBV-Koinfektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis assoziiert sein.

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erkenntnissen seit der Markteinführung, die zumindest möglicherweise mit der Behandlung mit den Wirkstoffen von Eviplera in Zusammenhang stehen, sind in Tabelle 3-28 nach Organsystem und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). In zwei klinischen Phase-3-Studien (C209 und C215) betrug die mittlere Veränderung vom Ausgangswert für Gesamtcholesterin (nüchtern) 2mg/dl, HDL-Cholesterin (nüchtern) 4 mg/dl, LDL-Cholesterin (nüchtern) 1mg/dl und für Triglyceride (nüchtern) 7mg/dl. In den klinischen Phase 3-Studien C209 und C215 kam es unter Rilpivirin innerhalb der ersten vier Behandlungswochen zu einer Erhöhung des Serumkreatinins, die 48 Wochen lang stabil blieb. Nach 48 Behandlungswochen wurde eine mittlere Veränderung von 0,09mg/dl (Spanne: 0,20mg/dl bis 0,62mg/dl) beobachtet. Bei Patienten, die mit einer leichten oder

mittelgradigen Nierenfunktionsstörung in die Studien aufgenommen wurden, war der beobachtete Anstieg des Serumkreatinins ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Diese Veränderungen werden als klinisch nicht relevant betrachtet, da sie keine Veränderung der tatsächlichen glomerulären Filtrationsrate widerspiegeln und kein Patient die Behandlung aufgrund eines erhöhten Serumkreatininspiegels abbrach.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörungen: Da Eviplera Nierenschäden hervorrufen kann, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.

Wechselwirkungen mit Didanosin: Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera und Didanosin wird nicht empfohlen, da dies zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Didanosin um 40 – 60% führt, wodurch das Risiko für Didanosin-bedingte Nebenwirkungen erhöht sein kann. Selten wurde über Pankreatitis und Laktatazidose, mitunter tödlich, berichtet.

Lipide, Lipodystrophie und Stoffwechselanomalien: Die ART wurde mit Stoffwechselanomalien wie Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie, Insulinresistenz, Hyperglykämie und Hyperlaktatämie in Zusammenhang gebracht. In Zusammenhang mit der ART kam es bei HIV-infizierten Patienten zu einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie), einschließlich des Verlustes von peripherem und facialem subkutanen Fettgewebe, vermehrter Fetteinlagerung im intraabdominalen und viszeralen Bereich, Hypertrophie der Brüste und dorsozervikaler Fettansammlung (Stiernacken).

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.

Osteonekrose: Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist nicht bekannt.

Laktatazidose und schwere Hepatomegalie mit Steatose: In Zusammenhang mit der Anwendung von Nukleosid-Analoga wurde über Laktatazidosen berichtet, die im Normalfall mit einer Hepatosteatoe einhergehen. Die Behandlung mit Nukleosid-Analoga muss bei Auftreten einer symptomatischen Hyperlaktatämie und metabolischer Azidose/Laktatazidose, bei progredienter Hepatomegalie oder bei rasch ansteigenden Aminotransferasewerten abgesetzt werden.

Tabelle 3-28: Nebenwirkungen im tabellarischen Überblick, die gemäss den Erfahrungen aus klinischen Studien und den Erkenntnissen seit der Markteinführung mit den einzelnen Wirkstoffen von Eviplera in Zusammenhang stehen

Häufigkeit	Emtricitabin	Rilpivirinhydrochlorid	Tenofovirdisoproxilfumarat
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:			
Häufig:	Neutropenie	Abnahme der Leukozytenzahl, Abnahme des Hämoglobins, Abnahme der Thrombozytenzahl	
Gelegentlich:	Anämie ³		
Erkrankungen des Immunsystems:			
Häufig:	Allergische Reaktion		
Gelegentlich:		Immun-Reaktivierungs-Syndrom	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:			
Sehr häufig:		Erhöhtes Gesamtcholesterin (nüchtern), erhöhtes LDL-Cholesterin (nüchtern)	Hypophosphatämie ¹
Häufig:	Hyperglykämie, Hypertiglyceridämie	Verminderter Appetit, erhöhte Triglyceride (nüchtern)	
Gelegentlich:			Hypokaliämie ¹
Selten:			Laktatazidose ²
Psychiatrische Erkrankungen:			
Häufig:	Schlaflosigkeit, abnorme Träume	Depressionen, Schlaflosigkeit, abnorme Träume, Schlafstörungen, depressive Verstimmung	
Erkrankungen des Nervensystems:			
Sehr häufig:	Kopfschmerzen	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl
Häufig:	Schwindelgefühl	Schwindelgefühl, Somnolenz	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:			
Sehr häufig:	Diarrhoe, Übelkeit	Übelkeit, Erhöhte Pankreas-Amylase-Werte	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Erhöhte Amylase-Werte, einschließlich erhöhter Pankreas-Amylase, erhöhte Serum-Lipase-Werte, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen	Bauchschmerzen, Erbrechen, Erhöhte Lipase-Werte, abdominale Beschwerden, Mundtrockenheit	Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz
Gelegentlich:			Pankreatitis ²
Leber- und Gallenerkrankungen:			
Sehr häufig:		Erhöhte Transaminasen (AST und/oder ALT)	
Häufig:	Erhöhte Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder erhöhte Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT), Hyperbilirubinämie	Erhöhtes Bilirubin	Erhöhte Transaminasen (AST und/oder ALT)
Selten:			Hepatoesteatose ² , Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:			
Sehr häufig:			Hautausschlag
Häufig:	Vesikulobullöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, makulopapulärer Hautausschlag, Hautausschlag, Pruritus, Unikaria, Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) ³	Hautausschlag	
Gelegentlich:	Angioödem ⁴		
Selten:			Angioödem ⁴
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:			
Sehr häufig:	Erhöhte Kreatinkinase		
Gelegentlich:			Rhabdomyolyse ¹ , Muskelschwäche ¹
Selten:			Osteomalazie (manifestiert sich als Knochenschmerzen und selten als Ursache von Frakturen) ^{1,4} , Myopathie ¹

Häufigkeit	Emtricitabin	Rilpivirinhydrochlorid	Tenofovirdisoproxilfumarat
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>			
Gelegentlich:			Erhöhter Kreatininwert, Proteinurie
Selten:			(Akutes oder chronisches) Nierenversagen, akute tubuläre Nekrose, proximale renale Tubulopathie einschließlich Fanconi-Syndrom, Nephritis (einschließlich akuter interstitieller Nephritis) ¹⁾ , nephrogener Diabetes insipidus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>			
Sehr häufig:			Asthenie
Häufig:	Schmerzen, Asthenie	Müdigkeit	

Kinder und Jugendliche:

Die vorliegenden Sicherheitsdaten zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind unzureichend. Eviplera wird für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Sonstige besondere Patientengruppe(n)

Ältere Patienten: Die Anwendung von Eviplera bei Patienten über 65 Jahren wurde nicht untersucht. Da ältere Patienten häufiger eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Eviplera Vorsicht geboten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen: Da Tenofovirdisoproxilfumarat nierentoxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen mit Eviplera behandelten Patienten mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen.

Patienten mit HIV/HBV- oder HCV-Koinfektion: Das Nebenwirkungsprofil von Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid und Tenofovirdisoproxilfumarat bei HIV-infizierten Patienten mit HBV- oder HCV-Koinfektion ähnelte dem von Patienten ohne Koinfektion. Wie jedoch bei dieser Patienten-Population zu erwarten, kamen erhöhte AST- und ALT Werte häufiger vor als bei Patienten, die allein mit HIV infiziert sind.

Hepatitis-Exazerbationen nach Beendigung der Behandlung: Bei HIV-infizierten Patienten mit HBV-Koinfektion traten nach Beendigung der Behandlung klinische und laborchemische Zeichen einer Hepatitis auf.

Überdosierung (Fachinformation, Abschnitt 4.9)

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient auf Anzeichen einer Toxizität zu beobachten.

Falls erforderlich, müssen entsprechende unterstützende Standardtherapiemaßnahmen eingeleitet werden, einschließlich Überwachung des klinischen Status des Patienten, Überwachung der Vitalfunktionen und EKG (QT Intervall). Es gibt kein spezifisches Gegenmittel bei Überdosierung mit Eviplera. Bis zu 30 % der Emtricitabin-Dosis und ungefähr 10 % der Tenofovir-Dosis können durch Hämodialyse eliminiert werden. Es ist nicht bekannt, ob Emtricitabin oder Tenofovir auch durch Peritonealdialyse eliminiert werden können. Da Rilpivirin in hohem Maß proteingebunden ist, ist eine umfassende Entfernung des Wirkstoffs durch Dialyse unwahrscheinlich. Die Verabreichung von Aktivkohle kann

unterstützend zur Entfernung von nicht resorbiertem Rilpivirinhydrochlorid verwendet werden.

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

Nicht zutreffend

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

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

Alle relevanten Informationen zum sicheren und wirksamen Einsatz sind im vorherigen Unterkapitel basierend auf der Eviplera[®]-Fachinformation (Stand: November 2011) bereits zitiert. Im Folgenden werden wichtige Bedingungen oder Einschränkungen noch mal aufgeführt. Laut Zulassung wird Eviplera[®] zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV - 1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml angewendet.

Virologisches Versagen und Resistenzentwicklung (Fachinformation, Abschnitt 4.2): Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln sollte die Anwendung von Eviplera von einem Resistenztest begleitet werden.

Gegenanzeigen (Fachinformation, Abschnitt 4.3)

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

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

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

Nierenfunktionsstörung: Die Anwendung von Eviplera[®] wird nicht empfohlen für Patienten mit einer mittelgradigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min). Bei diesen Patienten ist eine Anpassung des Dosierungsintervalls von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat erforderlich, die mit der Kombinationstablette nicht möglich ist. Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel sollte die Einnahme von Eviplera[®] vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Einnahme von Eviplera[®] und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar ist, muss die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

Es wird empfohlen, die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten vor Beginn der Therapie mit Eviplera[®] zu berechnen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) alle 4 Wochen während des ersten Behandlungsjahres und danach alle 3 Monate zu überwachen.

Bei allen Patienten mit einem Serumphosphat Spiegel < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder einer auf < 50 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Eviplera[®] erhalten, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen.

Für den Fall, dass ein Absetzen der Therapie mit einem der Wirkstoffe von Eviplera[®] angezeigt ist oder falls eine Dosisanpassung notwendig ist, stehen Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid und Tenofoviridisoproxilfumarat auch als Einzelpräparate zur Verfügung.

Es ist es unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit leichten oder mittelgradigen Leberfunktionsstörungen eine Anpassung der Dosierung von Eviplera[®] erforderlich wird. Eviplera[®] sollte bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse B) mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (CPT-Klasse C) wird nicht empfohlen.

Laktatazidose: Patienten mit einem erhöhten Risiko müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
(Fachinformation, Abschnitt 4.5)

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Eviplera[®] durchgeführt. Da Eviplera[®] Emtricitabin, Rilpivirinhydrochlorid und Tenofoviridisoproxilfumarat enthält, können alle Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe ermittelt wurden, auch unter Eviplera[®] auftreten. Wechselwirkungsstudien mit diesen Wirkstoffen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

QT-verlängernde Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Eviplera[®] und Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko für Torsade de Pointes erhöhen, sollte mit Vorsicht erfolgen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Fachinformation, Abschnitt 4.6)

Während der Behandlung mit Eviplera[®] muss eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Eviplera[®] darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung eindeutig erforderlich ist.

Pharmkodynamische Eigenschaften (Fachinformation, Abschnitt 5.1)

Resistenz: Basierend auf allen verfügbaren *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten von nicht vorbehandelten Personen kann das Vorhandensein folgender Resistenz-assoziiierter Mutationen zu Studienbeginn die Wirkung von Eviplera[®] beeinträchtigen: K65R, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, H221Y, F227C, M230I und M230L. Diese Resistenz-assoziierten Mutationen sollen nur eine Anleitung für die Anwendung von Eviplera[®] in der nicht vorbehandelten Population sein.

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

Nicht zutreffend

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Basis für diesen Abschnitt ist der EU-Risk-Management-Plan Version 1.0 (Stand: September 2011) sowie der EPAR der Firma Gilead Sciences Ltd. (Gilead 2011b; EMEA 2011)

Produkt	Datenstichtag und RMP-Versionsnummer	Spezifische Maßnahmen zur Risikominimierung	Einreichung bei Behörde
Eviplera® (Wirkstoffe: Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) Eingereicht mit der Beantwortung der „Tag 195 List of Outstanding Issues (LoOI)“	September 2011; Version 1.0	Zusätzlich zur Bereitstellung von umfassenden arzneimittelsicherheitsrelevanten Informationen in Fach- und Gebrauchsinformation werden keine weiteren Maßnahmen zur Risikominimierung hinsichtlich des Gebrauchs von Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil als notwendig erachtet.	21. September 2011

Die Durchführung einer Kohortenbeobachtungsstudie (Drug Utilisation Study), die möglicherweise weitere Informationen zur Resistenzentwicklung unter Rilpivirin liefern wird, ist geplant.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung, darunter Patienten, die bereits renale Nebenwirkungen während der Anwendung von Adefovirdipivoxil entwickelt hatten, sollte eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erwogen werden.

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen basieren auf der Fachinformation (Stand: November 2011) zu Eviplera, sowie einer deutschen Übersetzung und Zusammenfassung des RMP.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. EMEA 2011. Assessment Report Eviplera. Procedure No.EMEA/H/C/002312
2. Gilead 2011a. Eviplera® 200 mg/25 mg/245 mg Filmtabletten: Fachinformation. Rote Liste GmbH
3. Gilead 2011b. FTC/RPV/TDF FDC (Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil fumarate fixeddose combination) Risk Management Plan for the EU. Version 1.0