

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Cabotegravir (neues Anwendungsgebiet: HIV-1 Infektion,
therapieerfahrene Jugendliche, Kombination mit Rilpivirin)

Vom 7. August 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	20
4.	Verfahrensablauf	20
5.	Beschluss	22
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	37
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	38
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	38
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme: ViiV Healthcare GmbH	39
5.2	Stellungnahme: Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin (dagnä) e. V.....	56

5.3	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	62
D.	Anlagen	78
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	78
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.
7. Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Cabotegravir (Vocabria) wurde am 1. Mai 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 13. Januar 2025 hat Cabotegravir die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 7. Februar 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zu Cabotegravir mit dem neuen Anwendungsgebiet „zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet.

Die mündliche Anhörung ist entfallen, da alle Stellungnehmer, die eine schriftliche Stellungnahme eingereicht haben, auf ihr Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet haben bzw. sich nicht zur mündlichen Anhörung angemeldet haben.

Im Rahmen eines Therapiekonzeptes wird Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen gemäß den Angaben im Anwendungsgebiet angewendet. Das Therapiekonzept beinhaltet eine orale Einleitungsphase (Lead-in) von mindestens 28 Tagen, in der Cabotegravir oral (Vocabria) zusammen mit Rilpivirin oral (Edurant) eingenommen werden soll, um die Verträglichkeit von Cabotegravir und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu beurteilen. Daran schließt sich die Erhaltungsphase mit der intramuskulären Cabotegravir-Injektion (Vocabria) in Kombination mit der intramuskulären Rilpivirin-Injektion (Rekombys) an. Die orale Therapie (Cabotegravir oral + Rilpivirin oral) wird zudem für Jugendliche angewendet, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen. Die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus der oralen Einleitungsphase, der intramuskulären Erhaltungsphase und der oralen Überbrückungstherapie.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Cabotegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der schriftlichen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Cabotegravir nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Cabotegravir (Vocabria) gemäß Fachinformation

Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit angewendet für:

- die orale Einleitungsphase („oral lead-in“), um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen.
- die orale Therapie für Erwachsene und Jugendliche, die einen geplanten Cabotegravir- plus Rilpivirin-Injektionstermin verpassen („oral bridging“).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.08.2025):

Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung angewendet, um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen. Die orale Therapie wird für Jugendliche angewendet, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen („oral bridging“). Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus der oralen Einleitungsphase, der intramuskulären Erhaltungsphase und der oralen Überbrückungstherapie.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin:

- eine individualisierte Therapie unter Auswahl der zugelassenen antiretroviralen Wirkstoffe

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Cabotegravir für die Behandlung der HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen:

- 1 Proteaseinhibitoren (PI): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Ritonavir, Tipranavir
- 2 Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin
- 3 Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Doravirin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin
- 4 Integrase-Inhibitoren (INI): Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir
- 5 Andere antivirale Mittel: Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor)
- 6 Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse nach § 35a SGB V vor:

- Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 15.06.2023)
- Doravirin (nAWG) (Beschluss vom 20. Oktober 2022)
- Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) (Beschluss vom 20. Oktober 2022)
- Cobicistat (Beschluss vom 1. Oktober 2020)
- Dolutegravir/Lamivudin (Beschluss vom 06. Februar 2020)
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) (Beschluss vom 5. Juli 2018)
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) (Beschluss vom 3. Mai 2018)
- Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 16. März 2018)
- Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 5. Januar 2017)
- Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 3. November 2016)
- Rilpivirin (nAWG) (Beschluss vom 16. Juni 2016)
- Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 16. Juni 2016)

- Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Beschluss vom 19. März 2015)
- Dolutegravir (Beschluss vom 7. August 2014)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz sowie der schriftlichen Äußerung der Deutschen AIDS-Gesellschaft, die Aussagen zum deutschen Versorgungskontext insbesondere zur Resistenzsituation trifft, wird für therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 im vorliegenden Anwendungsgebiet nach einer oder mehreren Vortherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Nebenwirkungen) eine individualisierte, mit der Patientin/ dem Patienten abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen als zweckmäßig anzusehen.

In der Gesamtschau wird daher für Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit, eine individualisierte Therapie unter Auswahl der zugelassenen antiretroviralen Wirkstoffe bestimmt. Die Therapieentscheidung soll insbesondere unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung von ggf. auftretenden Nebenwirkungen getroffen werden.

Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht.

Bei therapieerfahrenen Jugendlichen mit HIV-1-Infektion ist die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel, hier insbesondere die altersgerechte Anwendung, zu beachten.

Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Bei dem Therapiekonzept der Kombinationstherapie aus Cabotegravir und Rilpivirin werden in der Einleitungsphase die Wirkstoffe Cabotegravir und Rilpivirin zunächst für 4 Wochen oral verabreicht. Danach erfolgt in der Erhaltungsphase die Umstellung auf die intramuskuläre Applikationsform der beiden Wirkstoffe nach einem von 2 zugelassenen Behandlungsschemata entweder alle 2 Monate (Q2M) oder 1-mal monatlich (Q1M). Die orale Therapie (Cabotegravir oral + Rilpivirin oral) wird zudem für Jugendliche angewendet, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen. Die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir + Rilpivirin bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus oraler Einleitungsphase, intramuskulärer Applikation und der oralen Überbrückungstherapie.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin für die Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit, wurden seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Die einarmige, zulassungsbegründende Studie IMPAACT 2017 zieht der pharmazeutische Unternehmer aufgrund des fehlenden Vergleiches gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die Beurteilung des Zusatznutzens heran.

Insgesamt wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Cabotegravir.

Cabotegravir ist indiziert zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-

Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl der zugelassenen antiretroviralen Wirkstoffe bestimmt.

Insgesamt wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen. Die Patientenzahl aufgrund einer Abfrage des pharmazeutischen Unternehmers der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI² beträgt 147 Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren, die im Jahr 2025 mit HIV infiziert waren.

Darüber hinaus tätigt der pharmazeutische Unternehmer Annahmen zu vorbehandelten Jugendlichen, sowie zur vorliegenden Resistenzsituation. Unter der Annahme, dass ca. 87,7 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen laut pharmazeutischem Unternehmer circa 65 Jugendliche für die Gabe von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin in Betracht.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt aufgrund der möglichen höheren Anzahl HIV-infizierter Jugendlicher (z.B. aufgrund der fehlenden Berücksichtigung von Flüchtlingen, Nichtberücksichtigung der Meldefälle aus dem Jahr 2024, unklare Übertragung des Anteils erfolgreich Therapierter in Deutschland auf die vorliegende Zielpopulation, Unsicherheit bei der Übertragung der Resistenzangaben von Erwachsene auf Jugendliche) im Anwendungsgebiet unterschätzt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vocabria (Wirkstoff: Cabotegravir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabotegravir sollte nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV-1 erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Vor Therapiebeginn mit der Vocabria-Injektion sollten medizinische Fachkräfte die Patienten, die dem erforderlichen Injektionsschema zustimmen, sorgfältig ausgewählt und über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Injektionstermine beraten haben, um die

² Robert Koch-Institut. Abfrageparameter SurvStat@RKI 2.0, Abfragedatum 08.01.2025 [online]. URL: <https://survstat.rki.de/>

Virussuppression aufrecht zu erhalten und das Risiko eines erneuten Virusanstiegs und einer potentiellen Resistenzentwicklung durch versäumte Dosen zu vermindern. Nach Absetzen der Vocabria- und Rilpivirin-Injektionstherapie ist es erforderlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von Vocabria bei einer monatlichen Dosierung und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Vocabria-Injektion bei einer zweimonatlichen Dosierung einzuführen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2025).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation, um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die Injektion von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin ist für zwei verschiedene Behandlungsschemata zugelassen: 400 mg Cabotegravir/600 mg Rilpivirin Depot-Injektionssuspension für die monatliche Applikation (Q1M) und 600 mg Cabotegravir/ 900 mg Rilpivirin Depot-Injektionssuspension für die Applikation alle zwei Monate (Q2M). Die Cabotegravir-Injektion 400 mg und die Rilpivirin-Injektion 600 mg für das Q1M Behandlungsschema sind nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Es wird davon ausgegangen, dass in der klinischen Praxis aus wirtschaftlichen Gründen die Dosierung für die Q1M Applikation nicht aus der 600 mg Cabotegravir/ 900 mg Rilpivirin Depot-Injektionssuspension entnommen wird. Es werden daher keine Kosten für das Q1M Behandlungsschema abgebildet.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“³ (durchschnittliches Körpergewicht von Kindern im Alter ab 12 Jahre 47,1 kg)

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter, ab 1 Jahr), www.gbe-bund.de

sowie „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“⁴ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht von Jugendlichen im Alter bis 17 Jahre 67,2 kg).

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Kombinationstherapien dargestellt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Lopinavir/ Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin).

Auf Basis der Zulassungen und der Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet, einschließlich der Empfehlungen der Deutschen AIDS-Gesellschaft, die den deutschen Versorgungskontext abbilden, werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ mit Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cabotegravir + Rilpivirin				
Cabotegravir	1 x alle 60,8 Tage	6,0	1	6,0
Rilpivirin	1 x alle 60,8 Tage	6,0	1	6,0
oder				
Cabotegravir	1 x alle 30,4 Tage	12,0	1	12,0
Rilpivirin	1 x alle 30,4 Tage	12,0	1	12,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
eine individualisierte antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe				
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
Lopinavir/ Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin				
Lopinavir/ Ritonavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabotegravir + Rilpivirin					
Cabotegravir	600 mg	600 mg	1 x 600 mg	6	6 x 600 mg
Rilpivirin	900 mg	900 mg	1 x 900 mg	6	6 x 900 mg
oder					
Cabotegravir	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	12	12 x 400 mg
Rilpivirin	600 mg	600 mg	1 x 600 mg	12	12 x 600 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	365,0	365 x 400 mg
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg/ 245 mg	365,0	365 x 200 mg/ 245 mg
Lopinavir/ Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin					
Lopinavir/ Ritonavir	400 mg/ 100 mg	800 mg/ 200 mg	4 x 200 mg/ 50 mg	365,0	1460 x 200 mg/ 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchs chnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365,0	730 x 300 mg
Emtricitabin	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365,0	365 x 200 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabotegravir 600 mg	1 DIS	1 272,93 €	1,77 €	69,85 €	1 201,31 €
Rilpivirin 900 mg	1 DIS	552,02 €	1,77 €	29,94 €	520,31 €
Cabotegravir 400 mg ⁵	–	–	–	–	–
Rilpivirin 600 mg ⁵	–	–	–	–	–
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abacavir 300 mg	60 FTA	485,88 €	1,77 €	26,27 €	457,84 €
Emtricitabin 200 mg	30 HKP	302,76 €	1,77 €	16,14 €	284,85 €
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg ⁶	90 FTA	200,24 €	1,77 €	14,94 €	183,53 €
Lopinavir/ Ritonavir 200 mg/50 mg	360 FTA	2 820,22 €	1,77 €	360,62 €	2 457,83 €
Nevirapin 400 mg	30 RET	192,52 €	1,77 €	8,60 €	182,15 €
Abkürzungen: DIS = Depot-Injektionssuspension; FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; RET= Retard-Tablette					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für

⁵ derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar

⁶ Festbetrag

zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V

freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte

Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformationen zu Cabotegravir (Vocabria); Vocabria 400 mg/ 600mg Depot-Injektionssuspension, Vocabria 30 mg Filmtabletten; Stand: Januar 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 7. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cabotegravir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Februar 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Cabotegravir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung ist entfallen, da alle Stellungnehmer, die eine schriftliche Stellungnahme eingereicht haben, auf ihr Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet haben bzw. sich nicht zur mündlichen Anhörung angemeldet haben.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Juli 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Juni 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen
AG § 35a	1. Juli 2025 15. Juli 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Cabotegravir (neues Anwendungsgebiet: HIV-1 Infektion, therapieerfahrene Jugendliche, in Kombination mit Rilpivirin)

Vom 7. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. Oktober 2025 (BAnz AT 21.11.2025 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Cabotegravir gemäß dem Beschluss vom 21. Oktober 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Cabotegravir

Beschluss vom: 7. August 2025

In Kraft getreten am: 7. August 2025

BAnz AT 16.12.2025 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Januar 2025):

Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit angewendet für:

- die orale Einleitungsphase („oral lead-in“), um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen.
- die orale Therapie für Erwachsene und Jugendliche, die einen geplanten Cabotegravir- plus Rilpivirin-Injektionstermin verpassen („oral bridging“).

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. August 2025):

Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung angewendet, um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen. Die orale Therapie wird für Jugendliche angewendet, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen („oral bridging“). Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus der oralen Einleitungsphase, der intramuskulären Erhaltungsphase und der oralen Überbrückungstherapie.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine individualisierte Therapie unter Auswahl der zugelassenen antiretroviralen Wirkstoffe

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit

Es liegen keine Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit

circa 65 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vocabria (Wirkstoff: Cabotegravir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vocabria-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cabotegravir sollte nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit HIV-1 erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

Vor Therapiebeginn mit der Vocabria-Injektion sollten medizinische Fachkräfte die Patientinnen und Patienten, die dem erforderlichen Injektionsschema zustimmen, sorgfältig ausgewählt und über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Injektionstermine beraten

haben, um die Virussuppression aufrecht zu erhalten und das Risiko eines erneuten Virusanstiegs und einer potentiellen Resistenzentwicklung durch versäumte Dosen zu vermindern. Nach Absetzen der Vocabria- und Rilpivirin-Injektionstherapie ist es erforderlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von Vocabria bei einer monatlichen Dosierung und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Vocabria-Injektion bei einer zweimonatlichen Dosierung einzuführen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabotegravir	7 207,86 €
Rilpivirin	3 121,86 €
Gesamt:	10 329,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Individualisierte Therapie unter Auswahl der zugelassenen antiretroviralen Wirkstoffe ⁷	2 960,48 € – 19 003,94 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2025)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

⁷ Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individualisierten Therapie werden nicht alle möglichen Kombinationstherapien dargestellt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Lopinavir/ Ritonavir + Abacavir + Emtricitabin).

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. August 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 16.12.2025 B1

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 7. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Cabotegravir eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabotegravir (Neues Anwendungsgebiet: HIV-1 Infektion, therapieerfahrene Jugendliche, Kombination mit Rilpivirin, 12 bis 17 Jahre)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabotegravir (Neues Anwendungsgebiet: HIV-1 Infektion, therapieerfahrene Jugendliche, Kombination mit Rilpivirin, 12 bis 17 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Cabotegravir
- **Handelsname:** Vocabria
- **Therapeutisches Gebiet:** HIV-1- Infektion (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** ViiV Healthcare GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-02-15-D-1162

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1
(PDF 364,07 kB)

Modul 2
(PDF 378,67 kB)

Modul 3
(PDF 1,39 MB)

Modul 4
(PDF 1,34 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,06 MB)
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1178/>

15.05.2025 - Seite 1 von 5

Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4. und 5.1) angewendet für:

- die orale Einleitungsphase („oral lead-in“), um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen.
- die orale Therapie für Erwachsene und Jugendliche, die einen geplanten Cabotegravir- plus Rilpivirin-Injektionstermin verpassen („oral bridging“).

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und keine gegenwärtigen oder historisch dokumentierten Resistenzen und kein virologisches Versagen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin:

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

Hinweise:

Die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel ist zu beachten. Hier insbesondere die altersgerechte Anwendung der Arzneimittel.

Stand der Information: Juli 2024

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2025 veröffentlicht:
<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1178/>

15.05.2025 - Seite 2 von 5

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 646,12 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 157,99 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2025
 - Mündliche Anhörung: 23.06.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2025** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Cabotegravir - 2025-02-15-D-1162*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.06.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabotegravir (Neues Anwendungsgebiet: HIV-1 Infektion, therapieerfahrene Jugendliche, Ki

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.05.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Cabotegravir

Die mündliche Anhörung ist entfallen, da alle Stellungnehmer, die eine schriftliche Stellungnahme eingereicht haben, auf ihr Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet haben bzw. sich nicht zur mündlichen Anhörung angemeldet haben.

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
ViiV Healthcare GmbH	04.06.2025
Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin (dagnä) e. V. PD Dr. Markus Bickel	05.06.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2025

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Die mündliche Anhörung ist entfallen, da alle Stellungnehmer, die eine schriftliche Stellungnahme eingereicht haben, auf ihr Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet haben bzw. sich nicht zur mündlichen Anhörung angemeldet haben.

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: ViiV Healthcare GmbH

Datum	04. Juni 2025
Stellungnahme zu	Cabotegravir (Vocabria)
Stellungnahme von	ViiV Healthcare GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Folgenden nimmt die ViiV Healthcare GmbH, im Weiteren ViiV Healthcare genannt, Stellung zur Bewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der IQWiG-Bericht-Nr. 2006 (Vorgangsnummer des Gemeinsamen Bundesausschusses [G-BA]: 2025-02-15-D-1162) zum Wirkstoff Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin (1). Danach wird ViiV Healthcare Stellung nehmen zum Entwurf des G-BA für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Cabotegravir (Vocabria) im Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V (2). Cabotegravir (CAB, Handelsname Vocabria) in Kombination mit Rilpivirin (RPV, Handelsname Rekambys) ist angezeigt zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (3, 4). Die offene Kombination der beiden Wirkstoffe langwirksames (<i>long-acting</i>, LA) Cabotegravir (CAB LA; Wirkstoffklasse: INI) und	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
langwirksames Rilpivirin (RPV LA; Wirkstoffklasse: NNRTI) ist bereits seit dem 17. Dezember 2020 für Erwachsene mit HIV-1-Infektion zugelassen, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit. Nun wurde die Zulassung zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit erweitert (3, 4). Der Zusatznutzen von Cabotegravir (Vocabria) wurde in der Population der Erwachsenen bereits in einem Verfahren vom G-BA bewertet (Vorgangsnummer 2021-05-01-D-645) (5). Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die von der Zulassungserweiterung vom 13. Januar 2025 neu umfassten Patient*innen: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg (3, 4). Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion stehen vor spezifischen Herausforderungen, da sie sich in einer Phase intensiver mentaler, physischer und sozialer Entwicklung befinden. Die stetige Konfrontation mit ihrer Erkrankung aufgrund der täglichen Medikamenteneinnahme, sowie die Angst davor, die Einnahme zu vergessen oder falsch durchzuführen, tragen zu einer emotionalen Belastung bei, die zu	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stress, Angstzuständen und Depressionen führen kann (6-13). Auch die Sorge, vor einer ungewollten Offenlegung der Erkrankung durch die stetige Medikamenteneinnahme sowie die Angst vor Stigmatisierung und der damit verbundenen Diskriminierung können zu erheblichen psychosozialen Belastungen führen, die die Lebensqualität beeinträchtigen (14). Gleichzeitig erhöhen diese Faktoren das Risiko für eine verringerte Adhärenz, was wiederum zu Therapieversagen, Resistenzen und, im schlimmsten Fall, zu einer möglichen Weitergabe des Virus führen kann (15-17). In der Deutsch-Österreichischen Leitlinie werden unter anderem eine Vereinfachung der Therapie, eine Reduktion der Tablettenzahl sowie größere Dosierungsintervalle als Möglichkeiten zur Steigerung der Adhärenz insbesondere bei Jugendlichen benannt (18). Mit der Indikationserweiterung der langwirksamen Therapie mit CAB + RPV für Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion steht dieser Altersgruppe eine neue Therapieoption zur Verfügung, mit der man diesen Empfehlungen entsprechen kann. In der Erhaltungstherapie müssen nur sechs Injektionstermine pro Jahr eingehalten werden, wodurch die Belastung von 365 jährlichen Tabletteneinnahmen (von einer oder mehreren Tabletten) entfällt und das Risiko von Vergessen oder absichtlichem Auslassen der Medikation eliminiert wird (3). Auch psychosoziale Belastungen wie die Angst vor Vergessen der Einnahme oder die Angst vor Stigmatisierung, sowie die ständige Konfrontation mit der Erkrankung und somit der psychische Druck durch die tägliche Medikamenteneinnahme werden erheblich reduziert (19-22). Zusammengefasst adressiert das erste langwirksame Therapieregime den speziellen ungedeckten Bedarf von Jugendlichen, die so von dieser regelmäßigen und planbaren Behandlung profitieren. Mit Cabotegravir	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV werden zusätzlich zur virologischen Wirksamkeit und Verträglichkeit die psychosozialen Aspekte in dieser Patient*innengruppe adressiert, indem es die Einnahmehäufigkeit deutlich reduziert und somit die Patient*innenzufriedenheit und damit auch die Therapieadhärenz bzw. -persistenz der Patient*innen erheblich steigern kann (19-21, 23). Der medizinische Nutzen von Cabotegravir (im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 - 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit, gilt mit der Zulassung als belegt. Im Rahmen der Informationsbeschaffung konnten keine Studie identifiziert werden, die den Kriterien der Nutzenbewertung entspricht, da keine vergleichende Evidenz für Cabotegravir (Vocabria) (im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg vorliegt. Die Zulassungserweiterung von Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV auf das vorliegende Anwendungsgebiet wurde durch die Ergebnisse der Studie IMPAACT 2017 (MOCHA-Studie) unterstützt. IMPAACT 2017 ist eine multizentrische, unverblindete, nicht-vergleichende / einarmige Studie der Phase I/II zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Cabotegravir. Cabotegravir ist indiziert zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl der zugelassenen antiretroviralen Wirkstoffe bestimmt. Insgesamt wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pharmakokinetik von oralem und injizierbarem CAB LA und RPV LA bei virologisch supprimierten Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion (20, 21). Die Studie ist somit formal für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Ein Zusatznutzen von Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde daher im Nutzendossier nicht beansprucht. Da in diesem Verfahren keine nutzenbewertungsrelevanten Daten vorlagen, verzichtet ViiV Healthcare weitestgehend auf die Stellungnahme zu allgemeinen oder spezifischen Punkten.	Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.9, Z. 17f.	Therapiekonzept der Kombinationstherapie aus Cabotegravir + Rilpivirin - partielle Bearbeitung des Anwendungsgebiets <u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt in der Nutzenbewertung an: <i>„Zu den zugelassenen Behandlungsschemata führt der pU aus, dass nur die Q2M-Applikation in Deutschland vertrieben wird. Die Nichtberücksichtigung der optionalen oralen Einleitungsphase sowie die vorgesehene Initiierungsphase der Langzeitdosierung begründet er nicht. Dieses Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir + Rilpivirin bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus oraler Einleitungsphase und intramuskulärer Applikation bestehend aus Initiierungs- und Erhaltungsphase. Für die vorliegende Bewertung bleibt diese Abweichung ohne Konsequenz, da der pU keine Daten zum Vergleich von Cabotegravir + Rilpivirin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegt.“</i>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Position ViiV Healthcare:</u> Die Nicht-Berücksichtigung der Q1M-Applikation im Dossier sowie der optionalen oralen Einleitungsphase und der intramuskulären Initiierungsphase im Rahmen des Q2M-Behandlungsschemas in der Kostendarstellung ist aus Sicht von ViiV Healthcare sachgerecht. Die alleinige Darstellung des tatsächlich vertriebenen Q2M-Regimes spiegelt das reale Versorgungsgeschehen in Deutschland wider und steht im Einklang mit der Verfahrensordnung des G-BA (§ 8 Abs. 1 Nr. 1 VerFO G-BA), nach der die Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels durch die Listung in der Lauer-Taxe definiert ist. Die Q1M Applikationsform wird in Deutschland (und in anderen europäischen Ländern) – anders als die Q2M Applikationsform - nicht in den Verkehr gebracht, nicht in der Lauer Taxe gelistet und ist damit auch nicht erstattungsfähig. Mit der Niederschrift zum Beratungsgespräch im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens für Cabotegravir (Vocabria; 2021-05-01-D-645) wurde dieses Vorgehen vom G-BA bereits bestätigt (24). Der pU gibt dem IQWiG Recht, dass sich die Bewertung des Zusatznutzens auf das gesamte Therapiekonzept der Q2M-Applikation bezieht. Die Nicht-Berücksichtigung der Einleitungs-	Bei dem Therapiekonzept der Kombinationstherapie aus Cabotegravir und Rilpivirin werden in der Einleitungsphase die Wirkstoffe Cabotegravir und Rilpivirin zunächst für 4 Wochen oral verabreicht. Danach erfolgt in der Erhaltungsphase die Umstellung auf die intramuskuläre Applikationsform der beiden Wirkstoffe nach einem von 2 zugelassenen Behandlungsschemata entweder alle 2 Monate (Q2M) oder 1-mal monatlich (Q1M). Die orale Therapie (Cabotegravir oral + Rilpivirin oral) wird zudem für Jugendliche angewendet, die die geplante Dosierung der Cabotegravir-Injektion plus Rilpivirin-Injektion verpassen. Die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir + Rilpivirin bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus oraler Einleitungsphase, intramuskulärer Applikation und der oralen Überbrückungstherapie. Die Injektion von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin ist für zwei verschiedene Behandlungsschemata zugelassen: 400 mg Cabotegravir/600 mg Rilpivirin Depot-Injektionssuspension für die monatliche Applikation (Q1M) und 600 mg Cabotegravir/ 900 mg Rilpivirin Depot-Injektionssuspension für die Applikation alle zwei Monate (Q2M). Die Cabotegravir-Injektion 400 mg und die Rilpivirin-Injektion 600 mg für das Q1M Behandlungsschema sind nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und Initiierungsphase in der Kostendarstellung ist jedoch sachgerecht sowie in Modul 3 (Abschnitt 3.3.1, S. 62) auch folgendermaßen begründet: <i>„Für die Darstellung der Kosten von Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV sowie der zVT wird im vorliegenden Dossier lediglich die Erhaltungstherapie dargestellt, da es sich bei HIV um eine lebenslange Erkrankung handelt. Somit erfolgt die Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren kontinuierlich und lebenslang (11, 12). Unberücksichtigt bleiben daher ein höherer Verbrauch und damit höhere Kosten im Rahmen der optionalen oralen Einleitungsphase sowie der Initiierungsphase.“</i> Dieses Vorgehen, in welchem nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet werden und initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt bleiben, „da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Induktion keine erneute Induktion erforderlich ist“ entspricht den Angaben und dem Vorgehen des G-BA, wie in den Tragenden Gründen zum Beschluss des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens für Cabotegravir (Vocabria, 2021-05-01-D-645) explizit festgehalten (siehe S. 10f.) (5, 25).	Es wird davon ausgegangen, dass in der klinischen Praxis aus wirtschaftlichen Gründen die Dosierung für die Q1M Applikation nicht aus der 600 mg Cabotegravir/ 900 mg Rilpivirin Depot-Injektionssuspension entnommen wird. Es werden daher keine Kosten für das Q1M Behandlungsschema abgebildet.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der pU dem IQWiG Recht gibt, dass sich die Bewertung des Zusatznutzens von Cabotegravir + Rilpivirin auf das gesamte Therapiekonzept bezieht, das Vorgehen im Dossier, zur Kostendarstellung ausschließlich die kontinuierliche Erhaltungsphase zu betrachten, jedoch sachgerecht ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> -	
Entwurf für die Benennung von Arznei	<u>Beschlussentwurf zur Benennung von Kombinationstherapien:</u> Der G-BA hat zusammen mit der Nutzenbewertung für Cabotegravir (Vocabria) einen Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie	<u>Rechtswirkungen der Benennung</u> Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden,

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V für Cabotegravir (Vocabria) veröffentlicht (2). Der Beschlussentwurf benennt für die Zielpopulation von Cabotegravir (Vocabria) Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1-Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit, folgende Kombinationstherapien für Cabotegravir (Vocabria): - Rilpivirin (Edurant), Rilpivirin (Rekambys) Ferner führt der G-BA in seinem Beschlussentwurf aus: <i>„Der G-BA hat die Voraussetzungen zur Benennung der Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Cabotegravir für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß den gesetzlichen Vorgaben geprüft. Die Prüfung erfolgte unter Heranziehung der Fachinformation für das zu bewertende Arzneimittel sowie der Fachinformationen für Arzneimittel mit einer</i>	inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit. <u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> <u>Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch</u>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V	<i>Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet, die nach Prüfung der Voraussetzungen als Kombinationspartner in Betracht gekommen waren.“</i> <u>Position ViiV Healthcare:</u> Im aktuellen Entwurf zur Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cabotegravir (Vocabria) eingesetzt werden können, wird Rilpivirin (Rekambys) und Rilpivirin (Edurant) aufgeführt (2). Gemäß Kapitel 5 § 2 Absatz 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA gilt ein Arzneimittel nur solange als eines mit einem „neuen Wirkstoff“ im Sinne des § 35a SGB V, „wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem jeweiligen Wirkstoff Unterlagenschutz besteht“ (26). Der Unterlagenschutz von Rilpivirin ist abgelaufen, daher kann Rilpivirin (Edurant) und Rilpivirin (Rekambys) nicht als Arzneimittel in einer Kombinationstherapie mit Cabotegravir gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V benannt werden. In Hinblick auf die Nutzenbewertungspflicht nach § 35a SGB V und folglich auch die Dossierpflicht für Rilpivirin wurde dies bereits vom G-BA	<u>dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit</u> Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. Referenzen: Fachinformationen zu Cabotegravir (Vocabria); Vocabria 400 mg/ 600mg Depot-Injektionssuspension, Vocabria 30 mg Filmtabletten; Stand: Januar 2025

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entsprechend der Niederschrift des Beratungsgesprächs vom 10. Juli 2024 für das vorliegende Nutzendossier so bestätigt (27). Die Einbeziehung von Rilpivirin in die aktuelle Liste der Kombinationstherapien ist aus Sicht des pU daher nicht konsistent mit den geltenden Voraussetzungen der Verfahrensordnung. Darüber hinaus wurde in der „Zusammenfassenden Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage Xlla – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V“ vom 5. Oktober 2023 Cabotegravir nicht als Bestandteil einer Kombinationstherapie benannt (28, 29). Somit ergibt sich keine Grundlage für die Benennung von Rilpivirin als Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel Cabotegravir eingesetzt werden können. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus den genannten Gründen ist eine Korrektur der „Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Absatz 3 Satz 4 SGB V“ unter Streichung der Option Rilpivirin im Rahmen der Beschlussfassung dringend geboten.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cabotegravir (HIV-Infektion bei Jugendlichen). 13. Mai 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8417/2025-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabotegravir_D-1162.pdf. Zugriffsdatum: 16.05.2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können, gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. 15. Mai 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8419/2025-02-15_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Cabotegravir_D-1162.pdf. Zugriffsdatum: 20.05.2025.
3. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 400 mg/600 mg Depot-Injektionssuspension, Stand 01/2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023252>. Zugriffsdatum: 22.05.2025.
4. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 30 mg Filmtabletten, Stand 01/2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023253/vocabria-30-mg-filmtabletten>. Zugriffsdatum: 22.05.2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Cabotegravir (HIV-1-Infektion, Kombination mit Rilpivirin). 21. Oktober 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5067/2021-10-21_AM-RL-XII_Cabotegravir_D-645_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 20.05.2025.
6. Hammer-Fomuki EK, C. Kinder und Jugendliche mit HIV-Infektion auf dem Weg der Adoleszenz (2017). Verfügbar unter: https://cme.mgo-fachverlage.de/uploads/exam/exam_166.pdf. Zugriffsdatum: 21.05.2025.
7. Ter Haar AM, Van Den Hof M, Scherpbier HJ, Oostrom KJ, Haverman L, Pajkrt D. Health-related quality of life of perinatally HIV-infected young people: a longitudinal study. AIDS Care. 2022;34(2):263-71.
8. Nguyen N, Lovero KL, Falcao J, Brittain K, Zerbe A, Wilson IB, et al. Mental health and ART adherence among adolescents living with HIV in Mozambique. AIDS Care. 2023;35(2):182-90.
9. Mpango RS, Ssembajjwe W, Rukundo GZ, Salisbury TT, Levin J, Gadow KD, et al. Prevalence, Risk Factors, and Negative Outcomes of Anxiety and Depressive Disorders among HIV-Infected Children and Adolescents in Uganda: CHAKA Study 2014-2017. Psychiatry Journal. 2022;2022:1-17.
10. Do AN, Rosenberg ES, Sullivan PS, Beer L, Strine TW, Schulden JD, et al. Excess Burden of Depression among HIV-Infected Persons Receiving Medical Care in the United

- States: Data from the Medical Monitoring Project and the Behavioral Risk Factor Surveillance System. PLoS ONE. 2014;9(3):e92842.
11. Weissenfeld AM, Smit C, Cohen S, Wit FWNM, Mutschelknauss M, van der Knaap LC, et al. Virological and Social Outcomes of HIV-Infected Adolescents and Young Adults in The Netherlands Before and After Transition to Adult Care. Clinical Infectious Diseases. 2016;63(8):1105-12.
 12. Cuéllar-Flores I, Saínz T, Velo C, González-Tomé MI, García-Navarro C, Fernández-McPhee C, et al. Impact of HIV on the health-related quality of life in youth with perinatally acquired HIV. World Journal of Pediatrics. 2019;15(5):492-8.
 13. Senftleben U, Peemöller S. Wie leben Kinder und Jugendliche mit HIV? (2019). Verfügbar unter: <https://www.hivandmore.de/archiv/2019-3/wie-leben-kinder-und-jugendliche-mit-hiv.shtml>. Zugriffsdatum: 21.05.2025.
 14. Funck-Brentano I, Assoumou L, Veber F, Moshous D, Frange P, Blanche S. Resilience and Life Expectations of Perinatally HIV-1 Infected Adolescents in France. Open AIDS J. 2016;10:209-24.
 15. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV (2025). Verfügbar unter: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>. Zugriffsdatum: 27.05.2025.
 16. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2022/2023 (2022). Verfügbar unter: https://www.hivbuch.de/wp-content/uploads/2020/11/HIV2022-23_online.pdf. Zugriffsdatum: 22.05.2025.
 17. Perger T DM, Foster C, et al. Impact of HIV-Related Stigma on Antiretroviral Therapy Adherence, Engagement and Retention in HIV Care, and Transition to Adult HIV Care in Pediatric and Young Adult Populations Living With HIV: A Literature Review. 2024.
 18. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen (2019). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-011I_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf. Zugriffsdatum: 21.05.2025.
 19. Lowenthal E, Chapman J, Vaca M, Ward S, et al. IMPAACT 2017 Adolescent/Parent Experiences with LA Cabotegravir Plus Rilpivirine for HIV Treatment (Poster 0949). Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (3-6 March 2024). 2024.
 20. ViiV. Clinical Study Report IMPAACT 2017: Phase I/II Study of the Safety, Acceptability, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Long-Acting Injectable Rilpivirine in Virologically Suppressed HIV Infected Children and Adolescents - Full Cohort 1 and 2 Week 24 Report. 2023.
 21. ViiV. Clinical Study Report IMPAACT 2017: Phase I/II Study of the Safety, Acceptability, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Long-Acting Injectable Rilpivirine in Virologically Suppressed HIV Infected Children and Adolescents - Week 48 Report. 2024.

22. Lowenthal ED, Chapman J, Ohrenschaal R, Calabrese K, Baltrusaitis K, Heckman B, et al. Acceptability and tolerability of long-acting injectable cabotegravir or rilpivirine in the first cohort of virologically suppressed adolescents living with HIV (IMPAACT 2017/MOCHA): a secondary analysis of a phase 1/2, multicentre, open-label, non-comparative dose-finding study. *Lancet HIV*. 2024;11(4):e222-e32.
23. U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS). NIH-Funded Research Networks Provide Evidence on Cabotegravir and Rilpivirine in Additional Populations (2024). Verfügbar unter: <https://www.hiv.gov/blog/blog-title-long-acting-hiv-treatment-benefits-adults-with-barriers-to-daily-pill-taking-and-adolescents-with-suppressed-hiv>. Zugriffsdatum: 21.05.2025.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-186 Cabotegravir/ Rilpivirin zur Behandlung der HIV-1 Infektion (19. Februar 2020). 2020.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Cabotegravir (HIV-1-Infektion, Kombination mit Rilpivirin). 21. Oktober 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7951/2021-10-21_AM-RL-XII_Cabotegravir_D-645_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 21.05.2025.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 5. Dezember 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.03.2025 B3 in Kraft getreten am 20. März 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf. Zugriffsdatum: 20.05.2025.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2024-B-110 - Cabotegravir/Rilpivirin zur Behandlung einer HIV-Infektion bei immunsuppremierten Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren (24. Juli 2024). 2024.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buch Sozialgesetzbuch (SGB V): Ergänzung zur Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen. 05. Oktober 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9835/2023-10-05_AM-RL-XII-XIIa_Ergaenzung-Benennung-Kombinationen_ZD.pdf. Zugriffsdatum: 20.05.2025.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). 21. Februar 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5894/2023-02-21_AM-RL_Einleitung_SN-Verfahren_Kombinationen-Arzneimittel-neue-Wirkstoffe.pdf. Zugriffsdatum: 20.05.2025.

5.2 Stellungnahme: Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin (dagnä) e. V.

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Cabotegravir - 2025-02-15-D-1162 Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabotegravir (Neues Anwendungsgebiet: HIV-1 Infektion, therapieerfahrene Jugendliche, Kombination mit Rilpivirin, 12 bis 17 Jahre)
Stellungnahme von	Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin (dagnä) e. V. PD Dr. Markus Bickel Reinhardtstraße 1, 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Cabotegravir und Rilpivirin als intramuskuläre Injektion alle 8 Wochen ist seit 2020 in Deutschland zur Behandlung erwachsener Menschen mit einer HIV-Infektion zugelassen. Es ist bis heute die einzige verfügbare vollständig parenterale HIV-Therapie, die sich bei Menschen mit einer HIV-Infektion, insbesondere bei jüngeren Erwachsenen großer Beliebtheit erfreut. Dies liegt vor allem an der Möglichkeit eine hocheffektive HIV-Therapie ohne die sonst notwendige Tabletteneinnahme anzuwenden. Zum einen berichten die Betroffenen darüber, dass die sonst übliche tägliche Tabletteneinnahme, die sie stetig an Ihren HIV-Status erinnert, und die Sorge die regelmäßige Einnahme zu vergessen, nach der Umstellung auf eine parenterale Therapie entfällt. In einer internationalen, randomisierten Studie mit 837 Teilnehmern konnte die verbesserte Zufriedenheit der Betroffenen nach Umstellung auf Cabotegravir und Rilpivirin im Vergleich zur Fortführung der oralen HIV-Therapie eindrücklich dokumentiert werden (1). Für viele Betroffene stellt die Stigmatisierung aufgrund ihrer HIV-Infektion mittlerweile die größte Bedrohung im täglichen Leben dar. Insbesondere jüngere Menschen, die nicht alleine, bei ihren Eltern, in Wohngemeinschaften oder Studentenwohnheim wohnen, berichten, dass sie aufwendig ihre Medikamente vor neugierigen Blicken verstecken müssen, um nicht aufgrund ihrer HIV-Infektion diskriminiert zu werden. Über diese Diskriminierungen wird fast täglich in der Routinesprechstunde berichtet.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Zulassungserweiterung von Cabotegravir und Rilpivirin für Menschen mit einer HIV-Infektion im Alter von 12-17 Jahren ist aus Sicht der Behandler*innen ein wichtiger Schritt in der Therapie der besonders vulnerablen Patientengruppe jugendlicher Betroffener. Das hier keine ausreichend großen randomisierten kontrollierten Studien in Deutschland, selbst europaweit, durchführbar sind erklärt sich durch die geringe Anzahl Betroffener von selbst. Das dem IQWiK daher einer Beurteilung über einen Zusatznutzen nicht möglich ist, erscheint offensichtlich. Der Zusatznutzen für den klinischen Alltag ist aus Sicht der dagnä mehr als eindeutig durch die bisherigen Erfahrungen mit jungen Erwachsenen zu erwarten. Jugendliche haben oft Probleme mit täglicher Tabletteneinnahme (Vergessen, Ablehnung, Rebellion...), daraus entstehende Eltern-Kind-Konflikte bei einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung (weniger Überwachung, mehr Eigenverantwortung, oder umgekehrt...) sind plastisch vorstellbar. Diese Problematik kann mit einer parenteralen Therapie durch die Verlagerung der Verantwortung umgangen werden und die Kontrolle der Therapie wird durch die Kontakte zu den Behandler*innen sichergestellt, was zur Entspannung des Eltern-Kind-Konfliktes beiträgt. Durch die 8-wöchige intramuskuläre HIV-Therapie ergibt sich aber auch ein zusätzlicher, oft nicht ausreichend gewürdigter, psychosozialer Aspekt: da die intramuskuläre Gabe in die Gesäßmuskulatur meistens in einem separat abgetrennten Raum stattfindet, und nicht wie sonst üblich, die Blutkontrolle in einem voll bestuhltem Infusionsraum mit 6-8 Plätzen. Dadurch ergibt sich ein spürbar engerer Kontakt zu den Behandler*innen auch mit der Möglichkeit für Gespräche in Abwesenheit der Eltern.	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Cabotegravir. Cabotegravir ist indiziert zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine individualisierte Therapie unter Auswahl der zugelassenen antiretroviralen Wirkstoffe bestimmt. Insgesamt wurden für das vorliegende Anwendungsgebiet seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Daten für die Bewertung des

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusammenfassend begrüßt die dagnä die Zulassungserweiterung von Cabotegravir und Rilpivirin für Menschen mit einer HIV-Infektion im Alter von 12-17 Jahren als eine deutliche Verbesserung des individuellen Therapieangebotes.	Zusatznutzens von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

Referenzliste

1. Ramgopal MN *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus rilpivirine versus continuing fixed-dose bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed adults with HIV, 12-month results (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2023 Sep;10(9):e566-e577. doi: 10.1016/S2352-3018(23)00136-4. Epub 2023 Aug 8. PMID: 37567205.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.3 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Cabotegravir (Vocabria)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> <i>Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2025 eine Nutzenbewertung zu Cabotegravir (Vocabria) von ViiV Healthcare GmbH veröffentlicht. Cabotegravir ist unter anderem zugelassen für die Behandlung von therapieerfahrenen Jugendlichen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen. Der Hersteller konnte keine geeigneten Studien identifizieren und beansprucht keinen Zusatznutzen.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	<u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und 4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 6. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Cabotegravir für die Behandlung der HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen: Proteaseinhibitoren (PI): Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Ritonavir, Tipranavir Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Doravirin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin Integrase-Inhibitoren (INI): Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir Andere antivirale Mittel: Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor) Andere therapeutische Mittel: Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker) zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse nach § 35a SGB V vor: Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 15.06.2023) Doravirin (nAWG) (Beschluss vom 20. Oktober 2022) Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) (Beschluss vom 20. Oktober 2022) Cobicistat (Beschluss vom 1. Oktober 2020) Dolutegravir/Lamivudin (Beschluss vom 06. Februar 2020) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) (Beschluss vom 5. Juli 2018) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (nAWG) (Beschluss vom 3. Mai 2018) Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 16. März 2018) Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 5. Januar 2017) Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 3. November 2016) Rilpivirin (nAWG) (Beschluss vom 16. Juni 2016) Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 16. Juni 2016) Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Beschluss vom 19. März 2015)

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Dolutegravir (Beschluss vom 7. August 2014) zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz sowie der schriftlichen Äußerung der Deutschen AIDS-Gesellschaft, die Aussagen zum deutschen Versorgungskontext insbesondere zur Resistenzsituation trifft, wird für therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 im vorliegenden Anwendungsgebiet nach einer oder mehreren Vorthherapie(n) in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Nebenwirkungen) eine individualisierte, mit der Patientin/ dem Patienten abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vorthherapie nicht

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ableitbar. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen als zweckmäßig anzusehen. In der Gesamtschau wird daher für Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit, eine individualisierte Therapie unter Auswahl der zugelassenen antiretroviralen Wirkstoffe bestimmt. Die Therapieentscheidung soll insbesondere unter Berücksichtigung der Vorthherapie(n) und unter Berücksichtigung von ggf. auftretenden Nebenwirkungen getroffen werden. Bei einer individualisierten Therapie wird davon ausgegangen, dass eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine individualisierte ärztliche Therapieentscheidung ermöglicht. Bei therapieerfahrenen Jugendlichen mit HIV-1-Infektion ist die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel, hier insbesondere die altersgerechte Anwendung, zu beachten.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Begriff „Individualisierte Therapie“ wird anstelle von zuvor verwendeten Begriffen wie „Patientenindividuelle Therapie“ oder „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ verwendet. Hiermit erfolgt eine Angleichung an die im Rahmen der europäischen Bewertungsverfahren (EU-HTA) verwendeten Begriffe. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.
Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent	Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können. <u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u> Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel. Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).	in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt. Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden. Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt. Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eingesetzt werden können. Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <u>Kombinationspartner</u> Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist. Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden. Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie. Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen. Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend. <u>Benennung</u> Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen. Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert. <u>Ausnahme von der Benennung</u> Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag. Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren. <u>Rechtswirkungen der Benennung</u> Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit. <u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u> <u>Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit</u> Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind. Referenzen: Fachinformationen zu Cabotegravir (Vocabria); Vocabria 400 mg/ 600mg Depot-Injektionssuspension, Vocabria 30 mg Filmtabletten; Stand: Januar 2025

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Cabotegravir

Die mündliche Anhörung ist entfallen, da alle Stellungnehmer, die eine schriftliche Stellungnahme eingereicht haben, auf ihr Recht zur mündlichen Stellungnahme verzichtet haben bzw. sich nicht zur mündlichen Anhörung angemeldet haben.

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-110 Cabotegravir und Rilpivirin

Stand: Juli 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin

zur Behandlung der HIV-Infektion bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen ab 12 bis 17 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (nAWG) (Beschlüsse vom 17. August und 16. November 2023)
 Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (nAWG) (Beschluss vom 15. Juni 2023)
 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) (Beschluss vom 20. April 2023)
 Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) (Beschluss vom 20. Oktober 2022)
 Doravirin (nAWG) (Beschluss vom 20. Oktober 2022)
 Dolutegravir (nAWG) (Beschlüsse vom 15. Juli 2021 und 18. März 2022)
 Cobicistat (Beschluss vom 1. Oktober 2020)
 Dolutegravir/Lamivudin (Beschluss vom 06. Februar 2020)
 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) (Beschluss vom 5. Juli 2018)
 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) (Beschluss vom 3. Mai 2018)
 Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 16. März 2018)
 Dolutegravir (nAWG) (Beschluss vom 21. September 2017)
 Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 5. Januar 2017)
 Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 3. November 2016)
 Rilpivirin (nAWG) (Beschluss vom 16. Juni 2016)
 Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Beschluss vom 16. Juni 2016)
 Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Beschluss vom 19. März 2015)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin

zur Behandlung der HIV-Infektion bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen ab 12 bis 17 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

	Dolutegravir (Beschluss vom 7. August 2014)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Cabotegravir J05AJ04 Vocabria	<u>Bereits zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.
Rilpivirin J05AG05 Rekambys	<u>Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> "Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mind. 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit."

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

NRTI – nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Zidovudin (AZT) J05AF01 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 Primärprophylaxe einer HIV-Infektion bei Neugeborenen. [Stand FI Retrovir Lösung: 08/2022]
Lamivudin (3TC) J05AF05 generisch	Epivir ist als Teil einer antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen und Kindern angezeigt. [Stand FI Epivir Lösung: 06/2022]
Abacavir (ABC) J05AF06 generisch	Ziagen ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Der Wirksamkeitsnachweis von Ziagen basiert hauptsächlich auf Ergebnissen von Studien, die bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Form einer Kombinationstherapie mit zweimal täglicher Verabreichung durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.1). 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 (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. [Stand FI Ziagen Lösung: 01/2024]
Tenofovirdisoproxil (TDF) J05AF07 Viread	Viread 33 mg/g Granulat wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Kinder und Jugendlicher im Alter von 2 bis < 6 Jahren und über 6 Jahren , für die eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist, angewendet. Viread 33 mg/g Granulat erhalten Patienten, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. [...] Die Entscheidung für Viread zur Behandlung von antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion sollte auf viralen Resistenztests und/oder der Behandlungs-historie der einzelnen Patienten basieren. [Stand FI Viread Granulat: 02/2024]
Emtricitabin (FTC) J05AF09 Emtriva	Emtriva wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern im Alter von 4 Monaten und darüber , die mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) infiziert sind, angewendet. Diese Indikation beruht auf Studien an nicht vorbehandelten Patienten und an vorbehandelten Patienten mit stabiler virologischer Kontrolle. Es liegen keine Erfahrungswerte über die Anwendung von Emtriva bei Patienten vor, deren gegenwärtige Therapie versagt oder die ein mehrfaches Therapie-versagen aufweisen (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsschema für Patienten, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat, müssen die Mutationsmuster der verschiedenen Arzneimittel und vorangegangene Therapien beim einzelnen Patienten sorgfältig berücksichtigt werden. Ein Resistenztest – sofern verfügbar – könnte angebracht sein. [Stand FI Emtriva Lösung: 11/2022]

NNRTI – nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Nevirapin (NVP) J05AG01	Viramune wird angewendet in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters (siehe Abschnitt 4.2). Die meisten Erkenntnisse beziehen sich auf Viramune in Kombination mit nukleosidischen Reverse-
----------------------------	---

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	Transkriptase-Hemmern. Die Entscheidung, welche Therapie nach einer Behandlung mit Viramune gewählt wird, sollte auf klinischer Erfahrung und Resistenztestung basieren (siehe Abschnitt 5.1) [Stand FI Viramune: 08/2022]
Efavirenz (EFV) J05AG03 generisch	Efavirenz ist zur antiviralen Kombinationsbehandlung von humanem Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1)-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt. Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, das heißt bei Patienten mit CD4-Zahlen von < 50 Zellen/mm oder nach Versagen von Schemata, die einen Proteaseinhibitor (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 Efavirenz enthaltenden Schemata vor. Eine Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen siehe Abschnitt 5.1 [Stand FI Efavirenz Teva: 02/2023]
Etravirin (ETV) J05AG04 Intelence	Intelence in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei antiretroviral vorbehandelten erwachsenen Patienten und bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1). Die Indikation bei Erwachsenen basiert auf den Analysen der 48. Woche von 2 Phase- III-Studien bei in hohem Maße vorbehandelten Patienten, in denen Etravirin in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (optimised background regimen/ OBR), die Darunavir/Ritonavir einschloss, untersucht wurde. Die Indikation bei pädiatrischen Patienten basiert auf 48-Wochen-Analysen einer einarmigen Phase-II-Studie bei antiretroviral vorbehandelten pädiatrischen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI: 10/2022]
Rilpivirin (RPV) J05AG05 Edurant	Edurant in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die Anwendung von EDURANT soll anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden.[Stand FI: 10/2022]
Doravirin J05AG06 Pifeltro	Pifeltro ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind. Die HI Viren dürfen keine Mutationen aufweisen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). [Stand FI: 07/2023]
PI – Proteaseinhibitoren	
Ritonavir (RTV) J05AE03 generisch	Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten (Erwachsene und Kinder von 2 Jahren und älter) angezeigt. [Stand FI Norvir: 08/2023]
Fosamprenavir (FPV) J05AE07 Telzir	Fosamprenavir 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 Fosamprenavir 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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	ist die Anwendung von Fosamprenavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht ausreichend untersucht. Bei mit Proteasehemmern (PI) vorbehandelten Patienten sollte die Wahl von Fosamprenavir unter Berücksichtigung des individuellen viralen Resistenzmusters und der Vorbehandlung des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 5.1) [Stand FI Telzir Suspension: 03/2020]
Atazanavir (ATV) J05AE08 generisch	Reyataz Pulver zum Einnehmen in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Kindern ab 3 Monate und mit mindestens 5 kg indiziert (siehe Abschnitt 4.2). Basierend auf den vorhandenen virologischen und klinischen Daten von Erwachsenen ist für Patienten mit Stämmen, die gegen mehrere Proteaseinhibitoren (≥ 4 PI-Mutationen) resistent sind, kein Nutzen zu erwarten. Die Entscheidung für Reyataz sollte bei Erwachsenen und Kindern, die bereits antiretroviral vorbehandelt sind, auf individuellen viralen Resistenztests und der Krankengeschichte des Patienten basieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [Stand FI Reyataz Pulver: 08/2023]
Tipranavir (TPV) J05AE09 Aptivus®	Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird angewendet zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer Körperoberfläche von $\geq 1,3 \text{ m}^2$ oder einem Gewicht von $\geq 36 \text{ kg}$ und mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. Aptivus sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt. Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von Aptivus leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI 08/2022]
Darunavir (DRV) J05AE10 generisch	PREZISTA zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren und mindestens 15 kg Körpergewicht . PREZISTA zusammen mit Cobicistat eingenommen ist indiziert in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) bei Erwachsenen und bei Jugendlichen (ab 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen) . Bei der Entscheidung, die Behandlung mit PREZISTA zusammen mit Cobicistat oder niedrig dosiertem Ritonavir aufzunehmen, sollten die Behandlungsgeschichte des einzelnen Patienten und die mit den verschiedenen Arzneimitteln zusammenhängenden Mutationsmuster besonders berücksichtigt werden. Die Anwendung von PREZISTA sollte sich nach genotypischen oder phänotypischen Resistenzbestimmungen (soweit möglich) und der Behandlungsanamnese richten. [Stand FI Prezista Suspension: 11/2022]
Integrase-Inhibitoren	
Dolutegravir (DTG) J05AX12 Tivicay	Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 4 Wochen , die mindestens 3 kg wiegen. [Stand FI: 07/2023]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Raltegravir (RAL) J05AX08 Isentress	Isentress ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2). [Stand FI Isentress Granulat: 10/2022]
---	---

Andere antivirale Mittel

Enfuvirtid (ENV) J05AX07 Fuzeon	Enfuvirtid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet bei HIV-1-infizierten Patienten , die eine Behandlung erhalten haben und ein Therapieversagen gezeigt haben mit Regimen, welche zumindest je ein Arzneimittel aus jeder der antiretroviralen Substanzklassen Proteasehemmer, nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer enthielten, oder die eine Unverträglichkeit gegenüber vorangegangenen antiretroviralen Behandlungsregimen haben (siehe Abschnitt 5.1). Bei der Entscheidung über ein neues Behandlungsregime für Patienten, die gegenüber einem antiretroviralen Regime ein Therapieversagen zeigten, sollen die Behandlungsgeschichte des individuellen Patienten und die Mutationsmuster in Verbindung mit den verschiedenen Arzneimitteln besonders beachtet werden. Sofern verfügbar, können Resistenzuntersuchungen angemessen sein (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Fuzeon darf bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen. [Stand FI: 10/2018]
Maraviroc (MVC) J05AX09 Celsentri®	Celsentri ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-trope HI-Viren Typ-1 (HIV-1) nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). [Stand FI: 07/2022]

Andere therapeutische Mittel

Cobicistat V03AX03 Tybost®	Tybost wird als pharmakokinetischer Verstärker (Booster) von Atazanavir 300 mg einmal täglich oder Darunavir 800 mg einmal täglich im Rahmen einer antiretroviralen Kombinationstherapie angewendet bei mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) infizierten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von: mindestens 35 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Atazanavir oder mindestens 40 kg bei gleichzeitiger Anwendung mit Darunavir. (Siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2.) [Stand FI: 02/2023]
----------------------------------	--

Kombinationen antiviraler Mittel

Zidovudin/Lamivudin (ATZ/3TC) J05AR01 generisch	Combivir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) (siehe Abschnitt 4.2). [Stand FI Combivir: 06/2022]
Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC)	Kivexa ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

J05AR02 generisch	Abacavir sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. [Stand FI Kivexa: 11/2023]
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) J05AR03 generisch	Truvada wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Truvada wird außerdem zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI Truvada: 02/2024]
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir disoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) J05AR09 Stribild	[...] Stribild wird auch zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein Tenofovirdisoproxil enthalten (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI: 01/2023]
Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) J05AR10 Kaletra	Kaletra ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV-1) -infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 14 Tagen und älter angezeigt. Bei bereits mit Protease-Hemmern vorbehandelten HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Anwendung von Kaletra auf einer individuellen virologischen Resistenzuntersuchung und der Behandlungsvorgeschichte des Patienten beruhen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [Stand FI Kaletra Lösung: 08/2023]
Dolutgravir/Abacavir/ Lamivudin (DTG/ABC/3TC) J05AR13 Triumeq	Triumeq ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, die mindestens 25 kg wiegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden. Patienten, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden. [Stand FI: 11/2023]
Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid (FTC/TAF) J05AR17 Descovy	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). [Stand FI: 02/2023]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir alafenamid (EVG/COBI/FTC/TAF) J05AR18 Genvoya	Genvoya wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen keine bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir verbundenen Mutationen nachweisbar sein. Siehe Abschnitte 4.2 und 5.1 [Stand FI: 10/2022]
Rilpivirin/Emtricitabin/ Tenofovir alafenamid (RPV/FTC/TAF) J05AR19 Odefsey	Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofovir alafenamid wird zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) mit HIV-1-Infektion (Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus 1) und einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ ml angewendet, bei denen HIV-1 keine Mutationen aufweist, die bekanntermaßen mit Resistenzen gegen die Klasse der nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase- Inhibitoren (NNRTI), Tenofovir oder Emtricitabin assoziiert sind (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1). [Stand FI: 02/2023]
Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovir alafenamid (BIC/FTC/TAF) J05AR20 Bictarvy	Bictarvy wird zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 2 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg angewendet. Bei dem HI-Virus dürfen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren, Emtricitabin oder Tenofovir nachgewiesen worden sein (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI: 04/2023]
Darunavir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovir alafenamid (DRV/COBI/FTC/TAF) J05AR22 Symtuza	Symtuza ist zur Therapie einer Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) zugelassen. Die Entscheidung über eine Anwendung von Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir alafenamid sollte auf Basis der Daten einer Genotypisierung getroffen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). [Stand FI: 03/2023]
Doravirin/Lamivudin/ Tenofovir disoproxil J05AR24 Delstrigo	[...] Delstrigo ist auch angezeigt für die Behandlung von Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 35 kg, die HIV-1 infiziert sind, wobei die HI-Viren keine Mutationen aufweisen dürfen, die bekanntermaßen mit einer Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovir assoziiert sind, und bei denen Toxizitäten aufgetreten waren, welche den Einsatz anderer Behandlungsregime ohne Tenofovir disoproxil ausschließen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [Stand FI: 07/2023]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Dolutegravir/
Lamivudin
(DTG/3TC)
J05AR25
Dovato

Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und **Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren** mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (siehe Abschnitt 5.1) [Stand FI: 03/2024]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2024-B-110 (Cabotegravir/Rilpivirin)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. Juni 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen	33

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Abacavir
ADE	Adverse Drug Events
AE	Adverse Events
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretroviral Therapy
ARV	Antiretroviral
ATV/c	Atazanavir/Cobicistat
ATV/r	Atazanavir/Ritonavir
AYA	Adolescents and Young Adults
AZT	Zidovudine
BIC	Bictegravir
CAB(-LA)	(Long-Acting Injectable) Cabotegravir
COBI	Cobicistat
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft
ddC	Zalcitabine
ddI	Didanosine
DOR	Doravirine
DRV/c	Darunavir/Cobicistat
DRV/r	Darunavir/Ritonavir
DTG	Dolutegravir
D4T	Statvudine
EFV	Efavirenz
ELV	Elvitegravir
EVG/c	Elvitegravir/Cobicistat
FDC	Fixed-Dose Combination
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendations
HBV	Hepatitis B Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA-B	Human Leukocyte Antigen-B
HR	Hazard Ratio
INIs	Integrase-Inhibitoren
INSTI	Integrase Strand Transfer Inhibitor

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
MA	Meta-Analyse
NFV	Nelfinavir
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NVP	Nevirapin
ÖAG	Österreichische AIDS Gesellschaft
OI	Opportunistic Infections
OR	Odds Ratio
PI	Proteaseinhibitoren
PK	Pharmacokinetic
PrEP	Pre-Exposure Prophylaxis
RAL	Raltegravir
RPV	Rilpivirin
RR	Relatives Risiko
RTV	Ritonavir
SMR	Sexual Maturity Rating
STI	Sexually Transmitted Infection
TAF	Tenofovir Alafenamid Hemifumarat
TDF	Tenofovir Disoproxil Fumarate
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organization
ZDV	Zidovudine
3TC	lamivudine

1 Indikation

Behandlung von HIV-Infektionen bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV)* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.ecosia.org/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.05.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 2161 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnte kein CR identifiziert werden

3.2 Systematische Reviews

Szpak R et al., 2021 [4].

Safety of Antiretroviral Therapy in the Treatment of HIV/AIDS in Children: Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

This study aimed to assess the safety of ART in children.

Methodik

Population:

- Pediatric patients living with HIV/AIDS.

Intervention:

- Any ART, at any dose, by any route of administration or combination of medications used for HIV/AIDS

Komparator:

- Placebo or any ART, at any dose, by any route of administration or combination of drugs used for HIV/AIDS

Endpunkte:

- AEs or discontinuation due to AE

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed and Scopus (last updated May 2021)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale and Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 21 articles (RCTs) and 5500 individuals

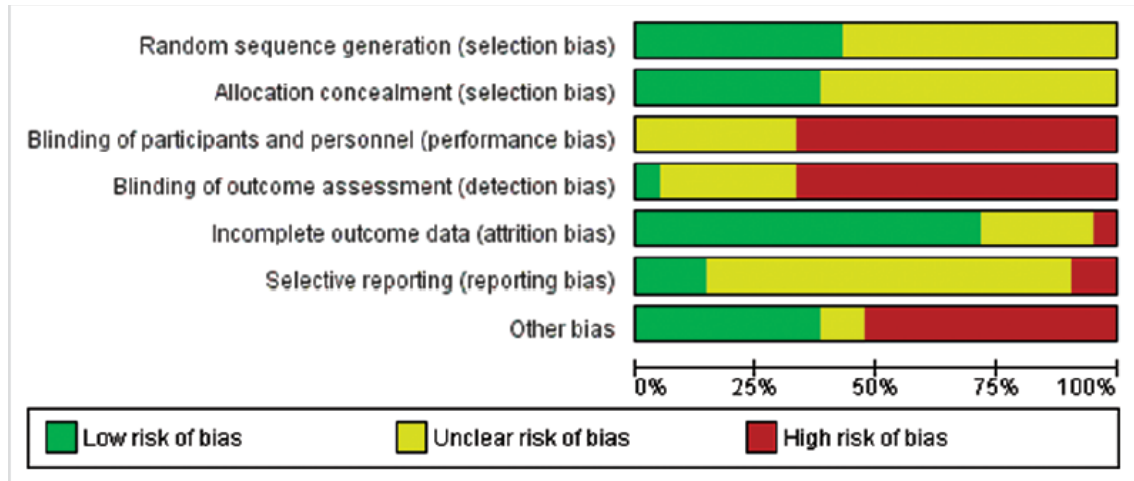
Charakteristika der Population:

- Age range: 3 month-18 years
- Interventions: NRTI: zidovudine (AZT), abacavir (ABC), zalcitabine (ddC), didanosine (ddI), lamivudine (3TC), and stavudine (D4T); NNRTI: EEZ and NVP; and PI: LPV/r, ritonavir (RTV), and nelfinavir (NFV). In all control groups, placebo was associated with active therapy.

Qualität der Studien:

- The average Jadad score was 2.4 (ranging from 1 to 3)
- Risk of bias summary from included studies:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ANANWORANICH, 2008	?	?	-	-	+	?	?
BAKCH, 1997	?	?	?	?	+	?	+
COOVADIA, 2015	+	+	-	-	+	?	+
DAHOUROU, 2017	+	+	-	-	+	+	+
ENGLUND, 1997	?	?	?	?	-	-	?
GIBB, 2013 (ARROW)	+	+	-	-	+	?	-
KLINE, 1998	?	?	?	?	+	?	-
MARCHISIO, 1997	+	?	-	-	?	?	-
MULENGA, 2010 (CHAPAS -1)	+	+	-	-	+	+	-
MULENGA, 2015 (CHAPAS-3)	+	+	-	-	+	-	+
NACHMAN, 2000	?	?	-	-	+	+	-
PALUMBO, 2010	?	?	?	?	+	?	-
PENPACT - 1, 2011	+	+	-	-	+	?	+
PENTA, 1998	?	?	?	?	?	?	-
PENTA, 2015	+	+	-	-	+	?	-
SPECTOR, 1997	?	?	-	-	?	?	+
STREHLAU, 2017	+	+	-	-	?	?	+
VIOLARI, 2008	?	?	-	-	+	?	-
VIOLARI, 2012	?	?	-	-	+	?	-
WIZNIA, 2000	?	?	?	?	+	?	-
YOGEV, 2002	?	?	?	?	?	?	+



Studienergebnisse:

- Direct meta-analyses (n=5) for sleep disorders, respiratory disorders, hypertransaminasemia, neutopenia, hospitalization and death comparison between 2 NRTIs + 1 NNRTI vs. 2 NRTIs +2 PI and for hepatobiliary disorders comparison NRTI + placebo vs. 2 NRTIs
 - No statistically significant differences
- Indirect meta-analysis (n=11) for anemia, gastrointestinal disorders, liver disorders, severe AE, AE that led to changes in treatment, fever, and skin manifestations
 - No statistically significant differences between the different treatments

Anmerkung/Fazit der Autoren

Although some AEs had been observed with the RCTs individually, when the meta-analyses were conducted, the differences were not significantly between the evaluated groups. But caution as there are few RCTs evaluating the safety of children using ART, and for some safety outcomes, it was not possible to perform MA.

Kommentare zum Review

- Drugs were grouped into therapeutic classes
- Im Text wird Vergleich bei direkter MA zu 2 NRTIs + 2 PIs beschrieben, in der Abbildung (Figure 1-6 Supplementary material) hingegen nur zu 1 PI.

3.3 Leitlinien

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS Gesellschaft (ÖAG), 2019 [1].

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen

Zielsetzung

Ziel der Leitlinie ist es, den aktuellen Wissensstand zur Diagnose und Therapie der HIV-1 Infektion im Kindes- und Jugendalter darzustellen.

Methodik

Die S2k-Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Trotz methodischer Einschränkungen hat die Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext einen gesonderten Stellenwert und wird daher ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium trifft teilweise zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt trifft teilweise zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz trifft nicht zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt trifft teilweise zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. Gültig bis 29.06.2024

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine systematische Recherche (S2k)

LoE/GoR

- Die Empfehlungsstärken sind wie folgt festgelegt:

"soll", "sollen"	hohe Empfehlungsstufe
"sollte", "sollten"	mittlere Empfehlungsstufe
"kann", "können"	niedrige Empfehlungsstufe

- Sofern bei den Empfehlungen eine Zustimmung von mehr als 75 % der Stimmberechtigten erreicht wurde (Starker Konsens [>95 % der Teilnehmer] oder Konsens [$>75-95$ %]), ist dies nicht extra im Text ausgewiesen. Bei mehrheitlicher Zustimmung ($>50-75$ % der Teilnehmer) bzw. keinem Konsens (<50 %) erfolgt eine Erläuterung im Text.

Empfehlungen

Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie

Empfehlung: Für die Initialtherapie **soll** eine Kombinationstherapie aus 2 NRTIs + 1 PI/r oder 2 NRTIs + 1 NNRTI oder 2 NRTIs plus 1 INI gewählt werden.

Hintergrund: In randomisierten, kontrollierten Studien sind Kombinationstherapien aus drei Wirkstoffen gegenüber einer Kombinationstherapie mit nur 2 NRTIs überlegen [29]. Für die Initialtherapie HIV-infizierter Kinder liegen nur wenige randomisierte Studien vor, die NNRTI-basierte und PI-basierte Therapieregime vergleichen. Die in Afrika und Indien durchgeführte P1060 Studie zeigte bei Kindern, die im Alter von 2 bis 35 Monaten entweder

mit einer NNRTI-basierten (Nevirapin [NVP] + 2 NRTI) oder einer PI-basierten (Lopinavir geboostert mit Ritonavir [LPV/r]) ART begonnen hatten, eine Überlegenheit bzgl. virologischem Versagen, Tod und Toxizitäten des LPV/r-basierten Regimes im Vergleich zur NVP-basierten Therapie unabhängig von einer vorherigen peripartalen NVP-Exposition [30]. Die in Europa und Nord- und Südamerika durchgeführte "PENPACT1" Studie, in der therapie-naive Kinder und Jugendliche <18 Jahre in zwei Arme (1 NNRTI oder 1 PI + jeweils 2 NRTI) randomisiert und bei Therapieversagen mit dem jeweils anderen Regime behandelt wurden, zeigte in Bezug auf den Therapieerfolg dagegen keinen Unterschied zwischen den Studienarmen [31]. Unter den Therapieversagern einer Therapie mit NNRTI + 2 NRTIs traten jedoch mehr NRTI-Mutationen auf als bei den Therapieversagern mit PI + 2 NRTIs.

Bei Erwachsenen sind aktuell drei INIs (Dolutegravir [DTG], Raltegravir [RAL], Elvitegravir [ELV]) für die ART bei Therapie-naiven HIV-Infizierten zugelassen. Aufgrund der hohen antiviralen Wirksamkeit, des geringen Risikos von Medikamenteninteraktionen und der guten Verträglichkeit wurde diese Substanzgruppe in den nationalen und internationalen Therapieempfehlungen für Erwachsene als Bestandteil des bevorzugten initialen Therapieregimes aufgenommen [32].

Für den Einsatz von INIs bei der Initialtherapie HIV-infizierter Kinder liegen keine vergleichenden Studien vor. Vorliegende Daten von INI-basierten Regimen sind beschränkt auf nicht-vergleichende Studien, in denen für einzelne INIs auch eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit, sowie ein gutes Sicherheitsprofil nachgewiesen wurde [33-36]. Im Kindesalter ist aus der Gruppe der INIs aktuell nur RAL für die Therapie von HIV-infizierten Kindern ab Geburt zugelassen, für DTG und ELV bestehen alters- und gewichtsabhängige Zulassungsbeschränkungen.

Empfehlungen für die nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)-Kombination

Für die initiale ART bei Kindern wird eine Kombination von Abacavir (ABC) und Lamivudin (3TC) empfohlen, sofern keine primären Resistenzen vorliegen oder es sich bei den zu behandelnden Patienten um Träger von HLA-B*5701 handelt.

Die PENTA-5-Studie [37] zeigte die Überlegenheit hinsichtlich antiretroviraler Wirksamkeit und Nebenwirkungen dieser Kombination gegenüber Zidovudin (ZDV) + 3TC.

Generell ist bei Kombinationen mit ABC (z. B. ABC + 3TC oder ABC + ZDV) trotz Ausschluss von HLA-B*5701, in einem sehr geringen Prozentsatz weiterhin eine Hypersensitivitätsreaktion möglich [18], - entsprechend sind die Eltern und ggf. die Kinder und Jugendlichen aufzuklären. Eine einmal tägliche Medikamenteneinnahme bietet einen Vorteil bezüglich der Adhärenz. Im Kindesalter zeigen die Ergebnisse der PENTA-Studien 13 und 15 die Möglichkeit der einmal täglichen Gabe - auch der Einzelwirkstoffe - ab dem Alter von 3 Monaten [38].

Tenofovir (TDF) ist als Einzelsubstanz und in Kombination mit Emtricitabin (FTC) erhältlich und ermöglicht ebenfalls eine einmal tägliche Gabe. Studien bei Erwachsenen zeigten, dass TDF und FTC in Kombination mit geboosterten PIs, NNRTIs und INIs gut wirksam und besser verträglich als ZDV/3TC ist [39, 40], auch war die Koformulierung TDF/FTC der Kombination von ABC + 3TC überlegen [41]. TDF kann zu einer proximal tubulären Dysfunktion mit Proteinurie, Glucosurie, Phosphatverlust und einer Niereninsuffizienz führen sowie zu einer Minderung der Knochendichte [42]. Für die weitere Tenofovir-Prodrug Tenofovir alafenamid hemifumarat (TAF) wird eine geringere Knochentoxizität als für TDF diskutiert, was mit unterschiedlichen Plasmakonzentrationen erklärt wird und möglicherweise bei Kindern und Jugendlichen mit einem altersbedingt starken Knochenwachstum relevant ist [43]. Bei TAF wird hingegen über eine Zunahme der Dyslipidämie im Vergleich zu TDF berichtet [44]. Beide Wirkstoffe stehen auch als Koformulierung mit Elvitegravir/c,

Bictegravir, Rilpivirin oder Darunavir/c zur Verfügung. Zu beachten sind die Zulassungsbeschränkungen bei Nierenfunktionsstörungen und im Kindesalter.

3TC, FTC und TDF/TAF sind ebenso gegen Hepatitis-B-Virus wirksam.

Eine Therapie mit Stavudin (d4T) und Didanosin (ddI) wird aufgrund von Toxizitäten nicht mehr empfohlen.

Empfehlungen für Protease-Inhibitoren (PI)

Die Wirksamkeit geboosterter PI in Kombination mit 2 NRTIs ist in einer Reihe von Studien gezeigt worden. Dies gilt besonders für die Kombination von 2 NRTIs + Lopinavir geboostert mit Ritonavir (LPV/r) [45]. Als "neuere" PIs sind Atazanavir (ATV) [46, 47] für Säuglinge ab 3 Monaten und 5 kg Körpergewicht (KG) und Darunavir (DRV) [48] für Kinder ab 3 Jahren und mind. 15 kg KG jeweils geboostert mit Ritonavir (RTV) zugelassen. Eine Besonderheit stellen Kinder dar, die vertikal HIV-infiziert wurden, und bei denen die Mutter Nevirapin (NVP) in der Schwangerschaft erhalten hatte. In dem Fall ist bei einem Teil der Kinder mit Resistenzen zu rechnen und die Therapie mit einem PI (in diesem Fall LPV/r) dem NNRTI NVP überlegen [49-51].

Der schlechte Geschmack von RTV-Saft, auch in der Koformulierung mit LPV/r, stellt vor allem bei jungen Kindern ein Adhärenzproblem dar. Zu berücksichtigen sind auch mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) der PIs wie z.B. Hyperlipidämien, die möglicherweise mit erhöhten langfristigen Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergehen können. Eine aktuelle Studie zeigte nach einem "Switch" von LPV/r oder Nelfinavir auf ATV/r oder DRV/r ein verbessertes Lipidprofil [52].

Empfehlungen für Integrase-Inhibitoren (INI)

Raltegravir (RAL) ist bei Kindern gut untersucht worden [34, 53, 54] und bei reifen Neugeborenen ab Geburt zugelassen [55].

Dolutegravir (DTG) ist auf der Basis vorliegender Studiendaten [35, 36] für HIV-infizierte Kinder ab 6 Jahren und einem Gewicht von 15 kg zugelassen. Nachdem in der Tsepamo-Studie Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen aufgetreten waren, deren Mütter bei Konzeption eine DTG-haltige ART eingenommen hatten [56], wird vor Anwendung in der Schwangerschaft gewarnt. Dies ist bei der Planung einer ART bei Mädchen im gebärfähigen Alter zu berücksichtigen, vor Therapiebeginn ist eine Schwangerschaft auszuschließen und unter Therapie ist auf eine konsequente Verhütung hinzuweisen.

Elvitegravir (ELV) ist nur als Fix-Dosiskombinationen erhältlich und als solche auch bei Kindern > 6 Jahren und Jugendlichen geprüft worden [43, 57]. Zur Verfügung steht ELV in Kombination mit dem Booster Cobicistat und FTC und TAF oder in der Fix-Dosiskombination mit dem Booster Cobicistat und FTC + TDF. Zu beachten sind die Zulassungseinschränkungen im Kindesalter.

Empfehlungen für nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Nevirapin (NVP) in Kombination mit 2 NRTIs ist wegen der Verfügbarkeit der geschmacksneutralen NVP-Suspension und Dosisempfehlungen auch für Früh- und Neugeborene gut anwendbar und in Studien erfolgreich geprüft worden [58-60]. Für NVP steht auch eine Retard-Formulierung für Kinder ab 3 Jahren für die einmal tägliche Gabe zur Verfügung, was hinsichtlich der Adhärenz einen Vorteil bietet, Studiendaten zeigten eine gute Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil [61, 62]. Mögliche Nachteile der Kombination im Vergleich zu einer PI-basierten ART wurden bereits diskutiert.

Ab dem Alter von 3 Monaten (Gewicht ab 3,5 kg) steht auch die Kombination aus 2 NRTIs und Efavirenz (EFV) zur Verfügung. Die Kombination von 2 NRTI + EFV [63-65] zeigt einen guten Therapieerfolg mit anhaltender Suppression der Viruslast.

Bevorzugte ART-Regime nach Altersgruppen

Säuglinge >4 Wochen bis 12 Monaten

Im Vergleich zu anderen Wirkstoffkombinationen ist NVP häufiger mit einem Therapieversagen assoziiert, vor allem bei vorheriger peripartaler NVP-Exposition [30, 51]. NVP wird in den US-Guidelines in dem Alter nicht mehr empfohlen. Aufgrund des neutralen Geschmacks wird die NVP orale Lösung aber in der Regel gut von Kindern akzeptiert und wirkt sich damit günstig auf die Adhärenz aus. Das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) ist für NVP in dieser Altersgruppe gering.

Kinder >1 Jahr bis <3 Jahre

Es gelten die gleichen Empfehlungen wie bei Säuglingen >4 Wochen bis zu 12 Monaten.

Kinder >3 bis 6 Jahre

Hinzunahme von TDF + FTC als alternatives Regime. Eine Zulassung für TDF besteht ab dem Alter von 2 Jahren. Unter einer TDF-Therapie ist die Nierenfunktion regelmäßig zu überwachen.

Kinder 6 bis 12 Jahre

Der bevorzugte INI ist DTG (höhere Resistenzbarriere, einmal tägliche Gabe). Zusätzlich ist ab 6 Jahre und mindestens 25 kg die Fix-Dosiskombination von Elvitegravir, Cobicistat (COBI), FTC und TAF zugelassen.

Jugendliche >12 Jahre

Als bevorzugtes NRTI-Regime wird TAF + FTC empfohlen (Angleichung zur Behandlung HIV-infizierter Erwachsener). Zu erwägen ist bei Jugendlichen ein „Single-Tablet-Regimen“ als bevorzugtes Regime (s.o.).

Therapie bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen

Hauptgründe für eine Therapieumstellung der ART bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen sind einerseits ein Therapieversagen der ursprünglichen ART ("First-" zu "Second-line"), eine Therapievereinfachung oder eine Unverträglichkeit gegenüber eingesetzten Medikamenten.

Ein Medikamentenwechsel **soll** immer eindeutig und dokumentiert begründet sein. Ein virologisches Therapieversagen ist folgendermaßen definiert: ein wiederholt gemessener Wiederanstieg der Plasma HIV-RNA oder Nichterreichen der Nachweisgrenze von <50 Kopien/ml nach 6 Monaten. Bei Säuglingen und Kleinkindern **kann** das Erreichen der kompletten viralen Suppression <50 Kopien/ml auch länger dauern.

Bei einem Therapieversagen **soll** die ART nach Überprüfung der Adhärenz und suffizienter Plasmaspiegel der Medikamente umgestellt werden. Vor Umstellung einer laufenden Therapie **soll** eine genotypische Resistenztestung aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte erfolgen. Die Resistenztestung **soll** unter einer laufenden Therapie erfolgen, da es sonst zu einer Verdrängung der resistenten Viren durch den Wildtyp kommen kann.

Bei einer Umstellung der Therapie **sollen** Patienten, die zuvor 2 NRTIs und einen NNRTI erhalten haben auf 2 neue (nicht resistente) NRTIs und eine neue Substanzklasse (geboosterten PI oder INI) umgestellt werden. Erhielt der Patient 2 NRTIs und einen PI **soll** unter Berücksichtigung des Ergebnisses der Resistenztestung auf 2 neue NRTIs plus einen INI, NNRTI oder einen anderen nicht-resistenten geboosterten PI umgestellt werden.

Bei Vorliegen einer M184V-Mutation (3TC-/FTC-Resistenz) und Fehlen von Alternativen ist es vertretbar, im Rahmen der Therapieoptimierung eine ART unter Einschluss von 3TC/FTC beizubehalten.

Gelingt es trotz mehrerer Therapieumstellungen nicht, die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml zu senken, ist es nach Expertenmeinung vertretbar, bei stabiler CD4-Zellzahl diese Kombination beizubehalten, sofern keine erfolgversprechenden Optionen zu dem Zeitpunkt zur Verfügung stehen.

Tabelle 4.2 Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie nach Altersklassen (modifiziert)

	Alter	≥4 Wochen - <1 Jahr	≥1 - <3 Jahre	≥3 - <6 Jahre	≥6 - <12 Jahre	≥12 Jahre
Bevorzugtes Regime	NRTIs/NtRTIs	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC TAF ^d + FTC
	3. Substanz	NVP LPV/r RAL	NVP LPV/r RAL	ATV/r DRV/r RAL	ATV/r DRV/r DTG	ATV/r DRV/r DTG ^e EVG/COBI
Alternatives Regime	NRTIs	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC	TDF + FTC
	3. Substanz			EFV LVP/r NVP	EFV LPV/r NVP RAL	EFV RAL RPV ^c

^a ab 42 SSW Gestationsalter bzw. ≥14 Lebensstage (reife Neugeborene); ^b wenn HLAB5701-Screening negativ; ^c RPV nicht bei einer initialen HIV-RNA >100.000 Kopien/ml; ^d TAF + FTC in Kombination zugelassen bei Kindern ≥12 Jahren und ≥35 kg; ^e bei Jugendlichen im gebärfähigen Ausschluss einer Schwangerschaft vor Therapiebeginn, unter Therapie Anwendung von zuverlässigen Verhütungsmethoden.

Abkürzungen: Abacavir: ABC; 3TC: Lamivudin; ATV/r: Atazanavir/Ritonavir; DRV/r: COBI: Cobicistat; Darunavir/Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir/Ritonavir; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofovir alafenamid; TDF: Tenofovir disoproxil fumarat; ZDV: Zidovudin.

Referenzen:

18. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomažič J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358(6):568-579.
29. Nachman, S.A., et al., Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. JAMA*, 2000. **283**(4): p. 492-8.
30. Violar, A., et al., Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*, 2012. **366**(25): p. 2380-9.
31. Babiker, A., et al., First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*, 2011. **11**(4): p. 273-83.
32. Deutsche AIDS-Gesellschaft, Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Version 7 vom 29.11.2017, Deutsche AIDS-Gesellschaft: www.daignet.de.
33. Nachman, S., et al., Safety and efficacy at 240 weeks of different raltegravir formulations in children with HIV-1: a phase 1/2 open label, non-randomised, multicentre trial. *Lancet HIV*, 2018. **5**(12): p. e715-e722.
34. Nachman, S., et al., Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis*, 2014. **58**(3): p. 413-22.

35. Viani, R.M., et al., Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-experienced HIV-1 Infected Adolescents: Forty-eight-week Results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. **34**(11): p. 1207-13.
36. Wiznia, A., et al., IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12-Year-Old HIV-Infected Children: 48-Week Results. , in CROI. 2016: Boston, Massachusetts.
37. Green, H., et al., Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*, 2007. **21**(8): p. 947-55.
38. Bergshoeff, A., et al., Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther*, 2005. **10**(2): p. 239-46.
39. Arribas, J.R., et al., Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008. **47**(1): p. 74-8.
40. Gallant, J.E., et al., Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*, 2006. **354**(3): p. 251-60.
41. Sax, P.E., et al., Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*, 2009. **361**(23): p. 2230-40.
42. McComsey, G.A., et al., Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202. *J Infect Dis*, 2011. **203**(12): p. 1791-801.
43. Natukunda, E., et al., Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial. *Lancet Child Adolesc Health*, 2017. **1**(1): p. 27-34.
44. Cid-Silva, P., et al., Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018.
45. Saez-Llorens, X., et al., Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003. **22**(3): p. 216-24.
46. Kiser, J.J., et al., Atazanavir and atazanavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV-infected infants, children, and adolescents. *AIDS*, 2011. **25**(12): p. 1489-96.
47. Rutstein, R.M., et al., Long-term safety and efficacy of atazanavir-based therapy in HIV-infected infants, children and adolescents: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 1020A. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. **34**(2): p. 162-7.
48. Blanche, S., et al., Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS*, 2009. **23**(15): p. 2005-13.
49. Hunt, G.M., et al., HIV-1 drug resistance at antiretroviral treatment initiation in children previously exposed to single-dose nevirapine. *AIDS*, 2011. **25**(12): p. 1461-9.
50. Lockman, S., et al., Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med*, 2007. **356**(2): p. 135-47.
51. Palumbo, P., et al., Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med*, 2010. **363**(16): p. 1510-20.
52. Jao, J., et al., Improvement in lipids after switch to boosted atazanavir or darunavir in children/adolescents with perinatally acquired HIV on older protease inhibitors: results from the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. *HIV Med*, 2018. **19**(3): p. 175-183.
53. Briz, V., et al., Potent and sustained antiviral response of raltegravir-based highly active antiretroviral therapy in HIV type 1-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 2012. **31**(3): p. 273-7.
54. Nachman, S., et al., Pharmacokinetics and 48-Week Safety and Efficacy of Raltegravir for Oral Suspension in Human Immunodeficiency Virus Type-1-Infected Children 4 Weeks to 2 Years of Age. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2015. **4**(4): p. e76-83.
55. Clarke, D.F., et al., IMPAACT P1110: Raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose finding study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 13-17, 2017, Seattle, Washington, 757.
56. Zash, R., J. Makhema, and R.L. Shapiro, Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception. *N Engl J Med*, 2018. **379**(10): p. 979-981.
57. Gaur, A.H., et al., Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naïve, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial. *Lancet HIV*, 2016. **3**(12): p. e561-e568.
58. Luzuriaga, K., et al., Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*, 1997. **336**(19): p. 1343-9.
59. Luzuriaga, K., et al., Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis*, 1996. **174**(4): p. 713-21.

60. Verweel, G., et al., Nevirapine use in HIV-1-infected children. *AIDS*, 2003. **17**(11): p. 1639- 47.
61. Anabwani, G., et al., Nevirapine extended-release formulation tablets in HIV-1-infected children--long-term follow-up. *Clin Infect Dis*, 2015. **61**(3): p. 476-9.
62. Giaquinto, C., et al., Steady-state pharmacokinetics of nevirapine extended-release tablets in HIV-1-infected children and adolescents: an open-label, multiple-dose, cross-over study. *Pediatr Infect Dis J*, 2014. **33**(7): p. e173-9.
63. Sorsa, A., Clinical, Immunological and Virological Responses of Zidovudine-Lamivudine- Nevirapine versus Zidovudine-Lamivudine-Efavirenz Antiretroviral Treatment (ART) Among HIV-1 Infected Children: Asella Teaching and Referral Hospital, South-East Ethiopia. *Open Med Inform J*, 2018. **12**: p. 11-18.
64. Teglas, J.P., et al., Tolerance of efavirenz in children. *AIDS*, 2001. **15**(2): p. 241-3.
65. Turkova, A., et al., Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label, non-inferiority trial. *PLoS One*, 2018. **13**(4): p. e0196239

Department of Health and Human Services (HHS), 2024 [2,3].

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV,
Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection

Zielsetzung/Fragestellung

The U.S. Department of Health and Human Services (HHS) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (the Panel) is a working group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). The Panel's primary goal is to provide HIV care practitioners with recommendations that are based on current knowledge of the antiretroviral (ARV) drugs that are used to treat adults and adolescents with HIV in the United States. The Panel reviews new evidence and updates recommendations when needed. These guidelines include recommendations on baseline laboratory evaluations, treatment goals, benefits of ART and considerations when initiating therapy, choice of the initial regimen for ART-naïve people with HIV, ARV drugs or combinations to avoid, management of treatment failure, optimizing ARV regimens, management of adverse effects and drug interactions, and special ART-related considerations in specific populations. This Panel works closely with the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV to provide recommendations for adolescents at different stages of growth and development. Recommendations for ARV regimens in these guidelines are most appropriate for post-pubertal adolescents (i.e., those with sexual maturity ratings [SMR] of 4 and 5). Clinicians should follow recommendations in the Pediatric Antiretroviral Guidelines when initiating ART in adolescents with an SMR of 3 or lower.

Methodik

Die Leitlinie entspricht nicht ausreichend den methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz sowie dem baldigen Gültigkeitsablauf der deutschen S2k-LL wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

Letztes Update: 27.02.2024

- Repräsentatives Gremium trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz unklar;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt trifft teilweise zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt trifft teilweise zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angaben einer systematischen Suche ersichtlich

LoE/GoR:

- Recommendations in these guidelines are based on scientific evidence and expert opinion. Each recommendation statement includes a letter (A, B, or C) that represents the strength of the recommendation and a Roman numeral (I, II, or III) that represents the quality of the evidence that supports the recommendation (see Table 2 below).

Table 2. 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: Weak recommendation for the statement	III: Expert opinion

Empfehlungen

Initiation of Antiretroviral Therapy

Updated December 18, 2019

Reviewed December 18, 2019

Panel's Recommendations

- Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all persons with HIV to reduce morbidity and mortality **(AI)** and to prevent the transmission of HIV to others **(AI)**.
- The Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents recommends initiating ART immediately (or as soon as possible) after HIV diagnosis in order to increase the uptake of ART and linkage to care, decrease the time to viral suppression for individual patients, and improve the rate of virologic suppression among persons with HIV **(AII)**.
- When initiating ART, it is important to educate patients regarding the benefits of ART and to deploy strategies to optimize care engagement and treatment adherence **(AIII)**.

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Weak

Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

Adolescents with HIV

Neither the START trial nor the TEMPRANO trial included adolescents. The Panel's recommendation to initiate ART in all patients is extrapolated to adolescents based on the expectation that they will derive benefits from early ART initiation that are similar to those observed in adults. Compared to adults, youth have demonstrated significantly lower levels of ART adherence and viral suppression, and higher rates of viral rebound following initial viral suppression.⁵⁷ In recent years, more adolescents have been prescribed once-daily regimens, which has increased the rate of viral suppression in this population, even though there has been no significant difference in treatment adherence.⁵⁸ Because youth often face psychosocial and other barriers to adherence, their ability to adhere to therapy should be carefully considered when making decisions about ART initiation. Although some adolescents may not be ready to initiate therapy, clinicians should offer ART while providing effective interventions to assess and address barriers to receiving care and to adherence. To optimize the benefits of ART for youth, a multidisciplinary care team should provide psychosocial and adherence support to adolescent patients (*see Adolescents and Young Adults with HIV*).⁵⁹

Referenzen

57. Ryscavage P, Anderson EJ, Sutton SH, Reddy S, Taiwo B. Clinical outcomes of adolescents and young adults in adult HIV care. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58(2):193-197. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21826014>.

58. Beer L, Mattson CL, Bradley H, Shouse RL, Medical Monitoring Project. Trends in ART prescription and viral suppression among HIV-positive young adults in care in the United States, 2009–2013. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017;76(1):e1-e6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28489729>.

59. Rudy BJ, Murphy DA, Harris DR, Muenz L, Ellen J, Adolescent Trials Network for HIVAI. Patient-related risks for nonadherence to antiretroviral therapy among HIV-infected youth in the United States: a study of prevalence and interactions. *AIDS Patient Care STDS.* 2009;23(3):185-194. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19866536>.

What to Start: Initial Combination Antiretroviral Regimens for People with HIV

Updated September 21, 2022

Reviewed September 21, 2022

Key Considerations and Recommendations

- An initial antiretroviral (ARV) regimen for a person with HIV generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors administered in combination with a third active ARV drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, or a protease inhibitor with a pharmacokinetic enhancer (also known as a booster; the two drugs used for this purpose are cobicistat and ritonavir).
- Data also support the use of the two-drug regimen, dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC), for initial treatment.
- Before initiating antiretroviral therapy (ART) in a person of childbearing potential, clinicians should discuss the person's intentions regarding pregnancy and a pregnancy test should be performed (**AIII**). Clinicians should refer to the [Perinatal Guidelines](#) for recommendations on initial ARV treatment around the time of conception and during pregnancy.
- The Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (the Panel) classifies the regimens below (in alphabetical order) as *Recommended Initial Regimens for Most People with HIV*.

For people with HIV who do not have a history of using long-acting cabotegravir (CAB-LA) as pre-exposure prophylaxis (PrEP), the following regimens are recommended:

- Bictegravir/tenofovir alafenamide (TAF)/emtricitabine (FTC) (**AI**)^a
- DTG/abacavir/3TC—**only** for individuals who are HLA-B*5701 negative and without chronic hepatitis B virus (HBV) coinfection (**AI**)
- DTG plus (TAF or tenofovir disoproxil fumarate [TDF])^b plus (FTC or 3TC) (**AI**)
- DTG/3TC (**AI**)—except for individuals with HIV RNA >500,000 copies/mL, HBV coinfection, or when ART is to be started before the results of HIV genotypic resistance testing for reverse transcriptase or HBV testing are available

For people with HIV and a history of using CAB-LA as PrEP, INSTI genotypic resistance testing should be done before the start of ART. If treatment is begun prior to results of genotypic testing, the following regimen is recommended:

- Boosted darunavir plus (TAF or TDF)^b plus (FTC or 3TC)—pending the results of the genotype test (**AIII**).
- To address individual patient characteristics and needs, the Panel also provides a list of *Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations* (see Table 6 below).
- Given the many excellent options for initial therapy, selection of a regimen for a particular patient should be guided by factors such as virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug–drug interaction potential, resistance-test results, comorbid conditions, access, and cost. For guidance on choosing an ARV regimen based on selected clinical case scenarios, see [Table 7](#). Also see [Table 9](#) for the advantages and disadvantages of different components in an ARV regimen.
- Patients without prior ART use who wish to begin long-acting intramuscular CAB and rilpivirine (RPV) should first achieve viral suppression on another regimen before switching to CAB and RPV (see [Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Virologic Suppression](#)).

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Weak

Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials, observational cohort studies with long-term clinical outcomes, relative bioavailability/bioequivalence studies, or regimen comparisons from randomized switch studies; III = Expert opinion

^a Bictegravir should not be initiated in pregnant people due to insufficient data in pregnancy.

^b TAF and TDF are two forms of tenofovir that are approved by the U.S. Food and Drug Administration. TAF has fewer bone and kidney toxicities than TDF, while TDF is associated with lower lipid levels. Safety, cost, and access are among the factors to consider when choosing between these drugs.

Management of the Treatment-Experienced Patient

Virologic Failure

Updated May 26, 2023

Reviewed May 26, 2023

Key Considerations and Recommendations

- Assessing and managing a patient who is experiencing antiretroviral therapy (ART) failure can be complex. Expert advice can be critical and should be sought in many instances.
- Evaluation of virologic failure should include an assessment of ART adherence, drug-drug and drug-food interactions, drug tolerability, HIV-RNA level and CD4 T lymphocyte (CD4) cell count trends over time, ART history, and prior and current drug-resistance test results.
- Drug-resistance testing should be performed while the patient is taking the failing antiretroviral (ARV) regimen **(AI)** or within 4 weeks of treatment discontinuation of a non-long-acting ARV regimen **(AII)**. If more than 4 weeks have elapsed since non-long-acting ARV regimens were discontinued, resistance testing still can provide useful information to guide therapy, although it may not detect previously selected resistance mutations **(CIII)**.
- The goal of treatment for ART-experienced patients with drug resistance who are experiencing virologic failure is to establish virologic suppression (i.e., HIV-RNA levels below the lower limits of detection of currently used assays) **(AI)**.
- A new regimen can include two fully active ARV drugs if at least one with a high resistance barrier is included (e.g., dolutegravir or boosted darunavir) **(AI)**. If no fully active drug with a high resistance barrier is available, then every effort should be made to include three fully active drugs **(AI)**.
- In general, adding a single ARV drug to a virologically failing regimen **is not recommended**, because this would rarely result in full virologic suppression and, therefore, may risk the development of resistance to all drugs in the regimen **(BII)**.
- For some rare highly ART-experienced patients with extensive drug resistance, maximal virologic suppression may not be possible. In this case, ART should be continued **(AI)** with regimens that are designed to maintain CD4 counts, preserve treatment options, delay clinical progression, and minimize toxicity.
- When it is not possible to construct a viable suppressive regimen for a patient with multidrug-resistant HIV, the clinician should consider enrolling the patient in a clinical trial of investigational agents or contacting pharmaceutical companies that may have investigational agents available.
- In patients with virologic failure, it is crucial to provide continuous adherence support before and after ARV regimen changes.
- When switching an ARV regimen in a patient with hepatitis B virus (HBV)/HIV coinfection, the patient should remain on an ARV agent that is active against HBV and has a high resistance barrier to HBV in order to avoid HBV rebound and hepatocellular damage.
- Discontinuing or briefly interrupting therapy may lead to a rapid increase in HIV RNA, a decrease in CD4 count, and an increase in the risk of clinical progression. Therefore, this strategy **is not recommended** in the setting of virologic failure **(AI)**.

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Weak

Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

Poor CD4 Cell Recovery and Persistent Inflammation Despite Viral Suppression

Updated June 03, 2021

Reviewed June 03, 2021

Key Considerations and Recommendations

- Persistently low CD4 T lymphocyte (CD4) cell counts and immune activation are each associated with increased AIDS- and non-AIDS-related morbidity and mortality among individuals with antiretroviral therapy (ART)-mediated viral suppression.
- Adding antiretroviral (ARV) drugs to a suppressive ARV regimen (ART intensification) does not improve CD4 cell recovery or reduce immune activation and, therefore, **is not recommended (AI)**.
- In individuals with viral suppression, switching ARV drug classes does not consistently improve CD4 cell recovery or reduce all relevant markers of immune activation and **is not recommended (BIII)**.
- Interleukin-2 **is not recommended (AI)** to increase CD4 cell counts and/or decrease immune activation, because clinical trial data demonstrated no clinical benefit.
- Other interventions designed to increase CD4 cell counts and/or decrease immune activation **are not recommended** outside of a clinical trial, because no current interventions have been proven to decrease morbidity or mortality during ART-mediated viral suppression (**AII**).
- Efforts to decrease morbidity and mortality during ART-mediated viral suppression should focus on addressing modifiable risk factors for chronic disease (e.g., encouraging smoking cessation, a healthy diet, and regular exercise; treating hypertension and hyperlipidemia).
- Monitoring markers of immune activation and inflammation is not recommended, because no intervention targeting immune pathways has proven to improve the health of individuals with HIV, and many blood markers that predict morbidity and mortality fluctuate within individuals (**AII**).

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Weak

Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Viral Suppression

Updated May 26, 2023

Reviewed May 26, 2023

Key Considerations and Panel's Recommendations

- Advances in antiretroviral (ARV) treatment and a better understanding of HIV drug resistance have made it possible to consider switching a person with HIV from an effective ARV regimen to an alternative ARV regimen in some situations.
- The fundamental principle of ARV regimen optimization is to maintain viral suppression without jeopardizing future treatment options.
- Adverse events, drug–drug or drug–food interactions, pill burden, pregnancy, cost, or the desire to simplify a regimen may prompt regimen optimization.
- It is critical to review a patient's full ARV history, including virologic responses, past ARV-associated toxicities and intolerances, and cumulative resistance test results before selecting a new ARV regimen **(AI)**.
- People with HIV who have no history of drug-resistance mutations or virologic failure can likely switch to any regimen that has been shown to be highly effective in ARV-naïve patients **(AI)**.
- For regimen optimization in the setting of existing nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) resistance, two NRTIs—tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate plus emtricitabine (FTC) or lamivudine (3TC)—should be included in the regimen with a fully active, high resistance barrier drug, such as dolutegravir, boosted-darunavir **(BIII)**, or bictegravir **(CIII)**.
- A long-acting ARV regimen of injectable cabotegravir (CAB) and rilpivirine (RPV) given every 1 or 2 months is an optimization option for patients who are engaged with their health care, virologically suppressed on oral therapy for 3 to 6 months, and who agree to make the frequent clinic visits needed to receive the injectable drugs **(AI)**.
- Pregnant persons who present to care on long-acting CAB and RPV should be switched to a *Preferred* or an *Alternative* three-drug ARV regimen recommended for use in pregnancy per the [Perinatal Guidelines](#) **(AIII)**.
- Monotherapy with either a boosted protease inhibitor or an integrase strand transfer inhibitor has been associated with unacceptable rates of virologic failure and the development of resistance; therefore, monotherapy as a switch strategy **is not recommended (AI)**.
- When switching an ARV regimen in a person with hepatitis B virus (HBV)/HIV coinfection, ARV drugs that are active against HBV should be continued **(AII)** or specific anti-HBV drugs should be initiated. Using 3TC or FTC as the only drug in a regimen with HBV activity **is not recommended (AII)**, because HBV resistance to these drugs can emerge. Discontinuation of HBV drugs may lead to reactivation of HBV, which may result in serious hepatocellular damage.
- Consultation with an HIV specialist is recommended when planning a regimen switch for a patient with a history of resistance to one or more drug classes **(AIII)**.
- Close monitoring to assess tolerability, viral suppression, adherence, and safety is recommended during the first 3 months after a regimen switch **(AIII)**.

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Weak

Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert opinion

Adolescents and Young Adults with HIV

Updated June 03, 2021

Reviewed June 03, 2021

Key Considerations and Recommendations

- Adolescents and young adults (AYA) with HIV largely belong to two distinct groups: those who acquired HIV in the first decade of life and who may be heavily antiretroviral therapy (ART)–experienced (early-acquired HIV); and those who acquired HIV in or after the second decade of life who may be mostly ART-naïve.
- ART is recommended for **all** AYA with HIV (**AI**) to reduce HIV-related morbidity, mortality, and transmission.
- For AYA with HIV who are at risk for poor clinical outcomes, it is critically important to assess the behavioral and psychosocial context, and their ability to adhere to ART. Efforts should be made to provide youth-friendly support and infrastructure to reduce barriers to adherence and maximize success in achieving sustained viral suppression (**AIII**).
- Pediatric and adolescent care providers should prepare AYA with HIV for the transition into adult care settings. Adult providers should be knowledgeable about this unique patient population and the challenges that frequently accompany the transition into the adult care setting. Consulting and collaborating with pediatric and adolescent HIV care providers is critical to ensure the successful transition of AYA with HIV to adult providers and continued engagement in care (**AIII**).

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Weak

Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; III = Expert Opinion

Specific Antiretroviral Therapy Considerations in Adolescents and Young Adults with HIV

All AYA with HIV should initiate ART as soon as possible and stay on ART indefinitely to maximize viral suppression, reduce morbidity and mortality, and prevent secondary HIV transmission (**AI**). As described below, clinicians should consider simplifying ART regimens and using antiretrovirals with high barriers to resistance whenever possible to support adherence.

Antiretroviral Therapy Regimens for Adolescents and Young Adults with HIV Without Drug Resistance

The boosted protease inhibitor (PI) darunavir (DRV) and the integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) dolutegravir (DTG) and bictegravir (BIC) offer once-daily dosing. When coformulated with a dual nucleoside backbone, they also provide single-tablet regimens with high genetic barriers to resistance.

Clinical trials have demonstrated the superiority of DTG over boosted PI-based regimens. BIC coformulated with tenofovir (TAF) and emtricitabine (FTC) also appears to have a low risk of treatment-emergent resistance and is available as a single-tablet regimen with a small pill size and no food requirements. BIC is currently licensed for use in children or adolescents ≥ 25 kg. Adolescent studies are ongoing with an adult fixed-dose combination of BIC/FTC/TAF from 12 years of age and 35 kg with a favorable interim analysis in a stable adolescent switch study.³⁹

A two-drug once-daily single-tablet regimen of DTG/lamivudine is recommended as an initial ART regimen except for individuals with HIV RNA $>500,000$ copies/mL, hepatitis B

virus (HBV) coinfection, or in whom ART is to be started before the results of HIV genotypic resistance testing for reverse transcriptase or HBV testing are available.

Long-acting formulation regimens, the first of which (cabotegravir/rilpivirine) was recently FDA approved in the United States, are considered a viable option for patients who are engaged in care, virologically suppressed on oral therapy, and agreeable to the administration schedule. These agents are being studied for AYA with HIV⁴⁰ ages 12 to 17 without relevant antiretroviral drug resistance. Case reports of viral suppression with the use of long-acting rilpivirine (RPV) and cabotegravir (CAB)⁴¹ in AYA with HIV with a history of poor adherence are encouraging (see Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Virologic Suppression). Studies to evaluate these modalities among nonadherent AYA with HIV are under development.⁴²

Antiretroviral Therapy–Experienced Adolescents and Young Adults with HIV with Drug Resistance

AYA with HIV who acquired HIV early in life often have treatment challenges associated with the long-term use of ART that mirrors those of ART-experienced adults, such as extensive resistance, complex regimens, and adverse drug effects. In ART-experienced adolescents, DTG was safe and well tolerated, and it achieved viral suppression rates of 44% to 66% when combined with an optimized background regimen. Acquired treatment-emergent INSTI resistance may occur.⁴³ For adolescents with dual-class resistance, the introduction of DRV/cobicistat/FTC/TAF in combination with DTG offers the potential of a potent triple-class regimen with a high genetic barrier to resistance with only two pills once daily⁴⁴ (see Virologic Failure and Optimizing Antiretroviral Therapy in the Setting of Virologic Suppression).

Antiretroviral Therapy Considerations in Sexually Immature Adolescents and Young Adults with HIV

The physiologic changes (e.g., puberty, rapid growth) that occur in adolescence may result in altered pharmacokinetics. Therefore, although generally it is appropriate for postpubertal adolescents to be dosed with ARV drugs according to adult guidelines, adolescents in early puberty should be dosed according to the *Pediatric Guidelines*, which factor in dosages by weight and sexual maturity ratings.

Additional Antiretroviral Therapy Considerations in Adolescents and Young Adults with HIV

Additional considerations include an increased risk of side effects, such as bone and renal toxicity with tenofovir-based drugs in the rapidly growing adolescent. These concerns are magnified in low weight adolescents for whom appropriate lower-dose formulations are not available. Because AYA with HIV have not yet reached peak bone mass, TAF generally should be used instead of TDF, because of a greater bone loss with the latter ARV.

Referenzen

39. Gaur A, Cotton M, Rodriguez C, et al. Bictegravir/FTC/TAF single-tablet regimen in adolescents & children: week 48 results. Presented at: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2019. Seattle, Washington. Available at: <https://www.croiconference.org/abstract/bictegravirftctaf-single-tablet-regimen-adolescentschildren-week-48-results>.

40. Bolton C, Gaur A, Adeyeye A, et al. IMPAACT 2017 / MOCHA. 2020. Available at: <https://www.impaactnetwork.org/studies/impaact2017>.

41. Chilton D, Mukela A, Ali A, Doctor J, Kulasegaram R. Long acting (LA), injectable ARVs in clinical practice—two UK case studies of compassionate access to LA cabotegravir and rilpivirine in young adults with perinatally acquired HIV-1. Presented at: 25th Annual Conference of the British HIV Association (BHIVA); 2019. Bournemouth International Centre, UK. Available at: <https://www.bhiva.org/file/5ca728cf8fae6/P011.pdf>.

42. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Network. IMPAACT 2022. 2021. Available at: <https://www.impaactnetwork.org/studies/impaact2022>.

43. Viani RM, Ruel T, Alvero C, et al. Long-term safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced adolescents with human immunodeficiency virus infection: results of the IMPAACT P1093 study. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9(2):159-165. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30951600>.

Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection

Regimens Recommended for Initial Therapy of Antiretroviral-Naive Children

Panel's Recommendations	
- The selection of an initial antiretroviral (ARV) regimen should be individualized based on several factors, including the characteristics of the proposed regimen, the patient's characteristics, drug efficacy, potential adverse effects, patient and family preferences, and the results of viral resistance testing (AIII). - For treatment-naive children, the Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV (the Panel) recommends initiating antiretroviral therapy with three drugs: a dual-nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor backbone plus an integrase strand transfer inhibitor, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, or a boosted protease inhibitor (AI*). - Table 8 below provides a list of Panel-recommended ARV regimens that are designated as <i>Preferred</i> or <i>Alternative</i>; recommendations vary by a patient's age, weight, and sexual maturity rating.	
Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional Rating of Evidence: I = One or more randomized trials in children[†] with clinical outcomes and/or validated endpoints; I* = One or more randomized trials in adults with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints with accompanying data in children[†] from one or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies in children[†] with long-term outcomes; II* = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational studies in adults with long-term clinical outcomes with accompanying data in children[†] from one or more similar nonrandomized trials or cohort studies with clinical outcome data; III = Expert opinion [†] Studies that include children or children/adolescents, but not studies limited to postpubertal adolescents	

Preferred Initial Regimens Based on Age and Weight at Time of Treatment Initiation			
Age	Weight Restriction	Regimens	FDC Available (see Appendix A, Table 1)
Newborns, Birth to Age <14 Days ^{a,b}	None	Two NRTIs plus NVP	No
	≥2 kg	Two NRTIs plus RAL ^c	No
Neonates ≥14 Days to Age <4 weeks	None	Two NRTIs plus LPV/r ^b	No
	≥2 kg	Two NRTIs plus RAL ^c	No
Infants and Children Aged ≥4 Weeks	≥3 kg	Two NRTIs plus DTG ^d Two NRTIs plus DTG ^d	No Yes (≥10 kg)
Children Aged ≥2 Years	≥14 kg	Two NRTIs plus BIC ^e	Yes
Adolescents Aged ≥12 Years with SMRs of 4 or 5	Refer to the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines		Yes

Preferred Dual-NRTI Backbone Options for Use in Combination with Other Drugs		
Age	Dual-NRTI Backbone Options	FDC Available
Neonates Aged Birth to 1 Month	ABC plus (3TC or FTC) ^f	No ^g
	ZDV plus (3TC or FTC) ^h	No ^g
Infants and Children Aged >1 Month to <2 Years	ABC plus (3TC or FTC) ^f	Yes
Children and Adolescents Aged ≥2 Years with SMRs of 1–3	ABC plus (3TC or FTC) ^f	Yes
	FTC/TAF ⁱ in children and adolescents weighing ≥14 kg and receiving a regimen that contains an INSTI or an NNRTI FTC/TAF ⁱ in children and adolescents weighing ≥35 kg and receiving a regimen that contains a boosted PI	Yes
Adolescents Aged ≥12 Years with SMRs of 4 or 5	Refer to the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines	Yes

Alternative Regimens Based on Age and Weight at Time of Treatment Initiation			
Age	Weight Restriction	Regimens	FDC Available
Neonates, Infants, and Children Aged ≥14 Days to <3 Years	None	Two NRTIs plus NVP ^d	No
Infants and Children Aged ≥4 Weeks to <3 Months	None	Two NRTIs plus LPV/r ^b	No
	≥2 kg	Two NRTIs plus RAL ^e	No
Infants and Children Aged ≥3 Months to <3 Years	None	Two NRTIs plus ATV/r	No
	None	Two NRTIs plus LPV/r ^b	No
	None	Two NRTIs plus RAL ^e	No
Children Aged ≥3 Years	None	Two NRTIs plus ATV/r	No
	None	Two NRTIs plus DRV/r ^k	No
	None	Two NRTIs plus EFV ^l	No ^g
	None	Two NRTIs plus LPV/r ^b	No
	≥25 kg	Two NRTIs plus EVG/c ^m	Yes
	≥35 kg	Two NRTIs plus DOR ⁿ	Yes
Adolescents Aged ≥12 Years with SMRs of 1–3	None	Two NRTIs plus ATV/r	No
	None	Two NRTIs plus DRV/r ^k	No
	None	Two NRTIs plus EFV ^l	Yes
	None	Two NRTIs plus LPV/r ^b	No
	None	Two NRTIs plus RAL ^e	No
	≥25 kg	Two NRTIs plus EVG/c ^m	Yes
	≥35 kg	Two NRTIs plus ATV/c ^o	No
		Two NRTIs plus DOR ⁿ	Yes
		Two NRTIs plus RPV ^p	Yes
	≥40 kg	Two NRTIs plus DRV/c ^q	Yes
Adolescents Aged ≥12 Years with SMRs of 4 or 5	Refer to the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines		Yes

Alternative Dual-NRTI Backbone Options for Use in Combination with Other Drugs		
Age	Dual NRTI Backbone Options	FDC Available
Infants and Children Aged ≥ 1 Month to <6 Years	ZDV plus (3TC or FTC) ^h	No ^g
	ZDV plus ABC ^f	No
Children Aged ≥ 2 Years to 12 Years	TDF plus (3TC or FTC) ^f	Yes
Children and Adolescents Aged ≥ 6 Years and SMRs of 1-3	ZDV plus (3TC or FTC) ^h	Yes
	ZDV plus ABC ^f	No

^a If treatment is scheduled to begin before a patient is aged 14 days, NVP or RAL are *Preferred* agents because they are the only options with dosing information available for this age group. Although many pediatric experts favor initiating antiretroviral therapy as soon as possible after birth to limit the establishment of viral reservoirs, available clinical trial data do not suggest that initiating treatment within the first 14 days of life leads to better clinical outcomes than initiating treatment after 14 days of age. Clinicians should consult an expert in pediatric HIV infection before initiating treatment in infants aged <14 days. Additional considerations regarding the use of NVP or RAL in infants aged <14 days can be found in [Antiretroviral Management of Newborns with Perinatal HIV Exposure or HIV Infection](#). Switching from NVP to LPV/r should be considered when the infant is aged ≥ 14 days with a postmenstrual age of 42 weeks (the span of time between the first day of the mother's last menstrual period and birth, plus the time elapsed after birth); LPV/r has produced better clinical outcomes than NVP in studies of children aged <3 years. Data are limited on the clinical outcomes of using RAL in infants and children aged <2 years.

^b In general, LPV/r **should not be administered** to neonates before a postmenstrual age of 42 weeks and a postnatal age of ≥ 14 days (see the Lopinavir/Ritonavir section in Appendix A: Pediatric Antiretroviral Drug Information). Some experts would choose not to start with LPV/r as a *Preferred* initial regimen in neonates aged ≥ 14 days to <4 weeks but would choose to start with NVP instead.

^c RAL granules can be administered to infants and children weighing ≥ 2 kg from birth to age 2 years. Oral RAL granules can be used up to a dose of 100 mg in the 14 kg to <20 kg weight band. RAL pills or chewable tablets can be used in children aged ≥ 2 years. Chewable RAL tablets can be crushed and dispersed in liquid and administered to infants as young as 4 weeks of age who weigh at least 3 kg.

^d DTG is recommended as a *Preferred* agent for infants, children, and adolescents aged ≥ 4 weeks and weighing ≥ 3 kg. DTG dispersible tablets can be administered in infants and children aged ≥ 4 weeks and weighing ≥ 3 kg. DTG film-coated tablets can be used in children weighing ≥ 14 kg. An FDC that contains ABC/DTG/3TC is available in dispersible tablets (Triumeq PD) for children weighing ≥ 10 kg to <25 kg and in a single tablet to be swallowed (Triumeq) for children weighing ≥ 25 kg. See [Dolutegravir](#) for information about dosing and administration.

^e BIC is available only as part of an FDC tablet that contains BIC/FTC/TAF; this FDC tablet is recommended as a *Preferred* regimen for children weighing ≥ 14 kg. Two strengths of BIC/FTC/TAF are available, with dosing according to a child's weight (see [Bictegravir](#)).

^f ABC is not approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for use in full-term neonates and infants aged <3 months. Recent data from the IMPAACT P1106 trial and two observational cohorts provide reassuring data on the safety of ABC in infants when initiated at the age of <3 months (see [Abacavir](#)). Before ABC administration, a negative HLA-B 5701 allele test should be available. An FDC tablet that contains ABC/3TC (Epzicom and generic) is available for use in children weighing ≥ 25 kg.

^g FDA-approved FDC tablets are not included in this table when they are not approved for use in the specific patient populations being discussed.

^h An FDC tablet that contains 3TC/ZDV (Combivir and generic) is available for use in children weighing ≥ 30 kg. Some members of the Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV (the Panel) prefer ABC over ZDV because ABC can be dosed once daily.

ⁱ FTC plus TAF is recommended as a *Preferred* NRTI combination for children and adolescents weighing ≥ 14 kg when used with an INSTI or NNRTI; an FDC tablet that contains FTC/TAF (Descovy) is available in two strengths, with dosage determined by a child's weight (see [Tenofovir Alafenamide](#)). FTC/TAF is approved by the FDA for children weighing ≥ 14 kg when used in the regimen BIC/FTC/TAF, which is also available in two strengths, with dosage determined by a child's weight. EVG/c/FTC/TAF is approved for use in children weighing ≥ 25 kg. FTC/TAF is a *Preferred* NRTI combination for children and adolescents weighing ≥ 35 kg when used with a boosted PI; FTC/TAF is not approved or recommended for use with a boosted PI in children weighing < 35 kg.

^j NVP should not be used in post-pubertal girls with T lymphocyte cell counts $> 250/\text{mm}^3$, unless the benefit clearly outweighs the risk. NVP is approved by the FDA for the treatment of infants aged ≥ 15 days.

^k DRV should only be used in children weighing ≥ 10 kg. Once-daily DRV should not be used in children aged < 12 years or weighing < 40 kg. Once-daily DRV should also not be used when any one of the following resistance-associated substitutions are present: V111, V321, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, and L89V. DRV/r is recommended as an *Alternative* drug combination for children aged ≥ 6 years to < 12 years and weighing > 25 kg because there are other drugs that can be administered once daily and that are better tolerated. Note that DRV/r can be administered once daily in adolescents aged ≥ 12 years and weighing ≥ 40 kg who are not sexually mature (SMR 1–3).

^l EFV is approved by the FDA for use in children aged ≥ 3 months and weighing ≥ 3.5 kg, but it **is not recommended** by the Panel for initial therapy in children aged ≥ 3 months to 3 years. FDC tablets that contain EFV/FTC/TDF (Atripla) and EFV 600 mg/3TC/TDF (Symfi) are available. See the [Efavirenz](#) section in [Appendix A: Pediatric Antiretroviral Drug Information](#) for information about use of the FDC EFV 400 mg/3TC/TDF (Symfi Lo).

^m EVG is currently recommended only as a component of FDC tablets. Tablets that contain EVG/c/FTC/TAF (Genvoya) are recommended as an *Alternative* regimen for children and adolescents weighing ≥ 25 kg due to multiple drug-drug interactions from COBI and a lower barrier to the development of resistance to EVG.

ⁿ DOR is not FDA approved for pediatric use. Based on data from studies that evaluated the efficacy and tolerability of DOR in adults, as well as early findings from pediatric PK studies, the Panel recommends DOR as an *Alternative* ARV for children and adolescents weighing ≥ 35 kg. An FDC tablet containing DOR/3TC/TDF is available.

^o ATV/c is available as an FDC tablet containing ATV/c (Evotaz) that has been approved by the FDA for use in children and adolescents weighing ≥ 35 kg.

^p RPV should be administered to adolescents aged ≥ 12 years and weighing ≥ 35 kg who have initial viral loads $\leq 100,000$ copies/mL. FDC tablets that contain FTC/RPV/TAF (Odefsey) and FTC/RPV/TDF (Complera) are available.

^q DRV/c is available as part of an FDC tablet containing DRV/c/FTC/TAF (Symtuza) that has been approved by the FDA for use in children and adolescents weighing ≥ 40 kg.

^r An FDC tablet that contains FTC/TDF (Truvada) is available.

Key: 3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ATV/c = atazanavir/cobicistat; ATV/r = atazanavir/ritonavir; BIC = bictegravir; DOR = doravirine; DRV = darunavir; DRV/c = darunavir/cobicistat; DRV/r = darunavir/ritonavir; DTG = dolutegravir; EFV = efavirenz; EVG = elvitegravir; EVG/c = elvitegravir/cobicistat; FDC = fixed-dose combination; FTC = emtricitabine; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; LPV/r = lopinavir/ritonavir; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NVP = nevirapine; PI = protease inhibitor; PK = pharmacokinetic; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirine; SMR = sexual maturity rating; TAF = tenofovir alafenamide; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; ZDV = zidovudine

Special Considerations for Antiretroviral Therapy Use in Adolescents With HIV

Updated April 11, 2023

Reviewed April 11, 2023

Panel's Recommendations
- All adolescents with HIV should receive maximally suppressive antiretroviral (ARV) therapy; this is urgent for those who are sexually active, considering pregnancy, or pregnant (AII). - ARV regimen selection should include consideration of the adolescent's individual needs and preferences (AIII). See What to Start: Regimens Recommended for Initial Therapy of Antiretroviral-Naïve Children and Management of Children Receiving Antiretroviral Therapy for more information. - All adolescents with HIV should be screened for mental health disorders and substance use disorders (AII). - Reproductive and sexual health issues—including pregnancy intentions, contraceptive methods, safer sex techniques to prevent transmission of HIV and other sexually transmitted infections (STIs), regular STI screening, pre-exposure prophylaxis for partners, pregnancy planning, and preconception care—should be discussed regularly (AII). - Adolescents with HIV can use all available hormonal contraceptive methods (e.g., pill, patch, ring, injection, implant); however, providers should consider potential drug–drug interactions between hormonal contraceptives and ARV medications that could affect contraceptive efficacy (AII*). See Table 3. Drug Interactions Between Antiretroviral Agents and Hormonal Contraceptives in the Perinatal Guidelines. - Pediatric and adolescent care providers should prepare adolescents for the transition into adult care settings (AIII).
Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional Rating of Evidence: I = One or more randomized trials in children[†] with clinical outcomes and/or validated endpoints; I* = One or more randomized trials in adults with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints with accompanying data in children[†] from one or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies in children[†] with long-term outcomes; II* = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational studies in adults with long-term clinical outcomes with accompanying data in children[†] from one or more similar nonrandomized trials or cohort studies with clinical outcome data; III = Expert opinion [†] Studies that include children or children/adolescents, but not studies limited to postpubertal adolescents.

Hintergrund:

Most individuals in the United States who acquired HIV through perinatal transmission are now adolescents or young adults. Most have had a long clinical course with an extensive antiretroviral (ARV) treatment history.^{1,2} Older youth and adults may have initially received non-suppressive monotherapy or dual therapy prior to the availability of combination ARV regimens, including fixed-dose combination (FDC) formulations. Challenges that affect the treatment of adolescents with perinatally acquired HIV include extensive drug resistance, complex regimens, the long-term consequences of HIV and antiretroviral therapy (ART) exposure,³ the developmental transition to adulthood, and psychosocial factors.⁴⁻⁷

In the United States, most adolescents aged ≥14 years who recently received HIV diagnoses acquired their infection through non-perinatal transmission.⁸ They generally follow a clinical course similar to that of adults, and the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines should be consulted for treatment recommendations for these patients. Additional information that is specific to the care of post-pubertal adolescents can be found in Adolescents and Young Adults with HIV.

Timing and Selection of Antiretroviral Therapy

All adolescents with HIV (like all people with HIV) should initiate ART as soon as possible after HIV diagnosis. Recommendations for ART selection in adolescents with sexual maturity ratings (SMRs) between 1 and 3 can be found in What to Start: Regimens Recommended for Initial Therapy of Antiretroviral-Naive Children and Appendix A: Pediatric Antiretroviral Drug Information. ART recommendations for adolescents and young adults with SMRs between 4 and 5 are available in the What to Start: Initial Combination Antiretroviral Regimens for People with HIV section of the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines. Optimizing and simplifying treatment may be especially important when treating adolescents, because this can help improve adherence (see Modifying Antiretroviral Regimens in Children with Sustained Virologic Suppression on Antiretroviral Therapy). Clinicians who are treating adolescents of childbearing potential should consider additional factors before initiating ART, including potential drug interactions with contraception and the safety of using certain ARV drugs before conception or during pregnancy (see the Contraception, Pregnancy, and Antiretroviral Therapy section below).

Referenzen:

1. Van Dyke RB, Patel K, Siberry GK, et al. Antiretroviral treatment of U.S. children with perinatally acquired HIV infection: temporal changes in therapy between 1991 and 2009 and predictors of immunologic and virologic outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(2):165-173. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21407086>.
2. Xia Q, Shah D, Gill B, Torian LV, Braunstein SL. Continuum of care among people living with perinatally acquired HIV infection in New York City, 2014. *Public Health Rep.* 2016;131(4):566-573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27453601>.
4. Judd A, Lodwick R, Noguera-Julian A, et al. Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. *HIV Med.* 2017;18(3):171-180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27625109>.
5. Hermetet-Lindsay KD, Correia KF, Williams PL, et al. Contributions of disease severity, psychosocial factors, and cognition to behavioral functioning in U.S. youth perinatally exposed to HIV. *AIDS Behav.* 2017;21(9):2703-2715. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27475941>.
6. Tarantino N, Brown LK, Whiteley L, et al. Correlates of missed clinic visits among youth living with HIV. *AIDS Care.* 2018;30(8):982-989. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29455553>.
7. Bucek A, Leu CS, Benson S, et al. Psychiatric disorders, antiretroviral medication adherence and viremia in a cohort of perinatally HIV-infected adolescents and young adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(7):673-677. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29227462>.
8. Centers for Disease Control and Prevention. HIV surveillance supplemental report, 2021 (updated). 2023. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>.

Recognizing and Managing Antiretroviral Treatment Failure

Updated: April 11, 2023

Reviewed: April 11, 2023

Panel's Recommendations
• The causes of antiretroviral (ARV) treatment failure—which include poor adherence, drug resistance, poor absorption of medications, inadequate dosing, and drug–drug interactions—should be assessed and addressed (AII). • Perform ARV drug-resistance testing when virologic failure occurs, while the patient is still taking the failing regimen (AI*) (see Drug-Resistance Testing in the Adult and Adolescent Antiretroviral Guidelines for more information). • ARV regimens should be chosen based on treatment history and drug-resistance testing, including both past and current resistance test results (AI*). • The new regimen should include at least two, but preferably three, fully active ARV medications; the assessment of anticipated ARV activity should be based on treatment history and past resistance test results (AII*). • The goal of therapy following treatment failure is to achieve and maintain virologic suppression, which is defined as a plasma viral load that is below the limits of detection as measured by highly sensitive assays with lower limits of quantification of 20 copies/mL to 75 copies/mL (AI*). • When complete virologic suppression cannot be achieved, the goals of therapy are to preserve or restore immunologic function (as measured by CD4 T lymphocyte values), prevent clinical disease progression, and prevent the development of additional drug resistance that could further limit future ARV drug options (AII). • Children who require evaluation and management of treatment failure should be managed by or in collaboration with a pediatric HIV specialist (AI*).
Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional Rating of Evidence: I = One or more randomized trials in children[†] with clinical outcomes and/or validated endpoints; I* = One or more randomized trials in adults with clinical outcomes and/or validated laboratory endpoints with accompanying data in children[†] from one or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes; II = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational cohort studies in children[†] with long-term outcomes; II* = One or more well-designed, nonrandomized trials or observational studies in adults with long-term clinical outcomes with accompanying data in children[†] from one or more similar nonrandomized trials or cohort studies with clinical outcome data; III = Expert opinion [†] Studies that include children or children/adolescents, but not studies limited to postpubertal adolescents

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2024)
am 02.05.2024

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees
2	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees
3	#1 OR #2
4	(hiv*):ti,kw
5	((human) AND (immunodeficiency OR immuno-deficiency OR immunologic deficiency) AND (virus)):ti,kw
6	#3 OR #4 OR #5
7	#6 with with Cochrane Library publication date from May 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 02.05.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"hiv-1/drug effects"[MeSH Major Topic]
2	"hiv infections/therapy"[MeSH Major Topic]
3	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hivi[ti]
4	human[ti] AND (immunodeficiency[ti] OR immuno-deficiency[ti] OR immunologic deficiency[ti]) AND virus[ti]
5	(#3 OR #4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#5 NOT medline[sb]
7	#1 OR #2 OR #6
8	(#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab]

#	Suchfrage
	OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2019/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 02.05.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"hiv-1"[MeSH Major Topic]
2	"hiv infections"[MeSH Major Topic]
3	hiv[ti] OR hiv1[ti] OR hivi[ti]
4	human[ti] AND (immunodeficiency[ti] OR immuno-deficiency[ti] OR immunologic deficiency[ti]) AND virus[ti]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2019/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 06.05.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI).** Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen; S2k-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 048-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 06.05.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-011l_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.
 2. **Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV [online]. 27.02.2024. Washington (USA): Department of Health and Human Services. [Zugriff: 06.05.2024]. URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>.
 3. **Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV.** Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection [online]. 31.01.2024. Washington (USA): Department of Health and Human Services. [Zugriff: 06.05.2024]. URL: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>.
 4. **Szpak R, Lombardi NF, Dias FA, Borba HHL, Pontarolo R, Wiens A.** Safety of antiretroviral therapy in the treatment of HIV/AIDS in Children: systematic review and meta-analysis. AIDS Rev 2021;23(4):196-203.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-110

Verfasser	
Name der Institution	Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS als Sektion der Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	Dr. Cornelia Feiterna-Sperling Charité - Universitätsmedizin Berlin Augustenburger Platz 1 13353 Berlin E-Mail: cornelia.feiterna-sperling@charite.de
Datum der Erstellung	18. Juni 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
„Behandlung von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mind. 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.“
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Jugendliche mit einer HIV-Infektion sollen alle unabhängig von der Höhe der HIV-RNA und des Immunstatus antiretroviral behandelt werden ¹ . Die größte Herausforderung für den Therapierfolg stellt dabei das Erreichen einer optimalen Adhärenz von >95% dar, die für eine anhaltende Suppression der HIV-RNA erforderlich ist. Studien belegen, dass Non Adhärenz vor allem bei Jugendlichen ein großes Problem darstellt ^{2,3} . Zur Förderung der Adhärenz wird bei Jugendlichen neben der psychosozialen Unterstützung eine Vereinfachung der Therapieregime mit möglichst geringer Tablettenzahl und einmal täglicher Gabe, bevorzugt als Fixdosiskombination („Single-Tablet-Regime“) angestrebt. Standard sind Regime bestehend aus drei antiretroviral wirksamen Substanzen, die bevorzugt, wenn möglich als Fixdosiskombinationen verordnet werden. Liegen keine dokumentierten Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder der INI-Klasse vor, stehen eine Reihe von Präparaten zur Verfügung. Im Konsens mit den Europäischen EACS-Guidelines werden Kombinationen von 2 NRTIs mit einem INI, der eine hohe Resistenzbarriere aufweist, bevorzugt ¹ . Hier wären das Bictegravir, das nur als Fixdosiskombination (TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg) zur Verfügung steht oder Dolutegravir in der Kombination von ABC/3TC/DTG (ABC nur, wenn HLA-B5701 negativ) die bevorzugten Fixdosiskombinationen. Sind Patient*innen HLA-B5701 positiv, kann Dolutegravir als

Einzelpräparat bevorzugt in der Fixdosiskombination von FTC/TDF oder FTC/TAF verordnet werden¹.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Für die Auswahl des Therapieregimes spielen eine Reihe von Kriterien eine Rolle. Zunächst ist die Testung von HLA-B5701 relevant, da bei allen HLA-B5701 positiven Patient*innen jegliche Therapie mit Abacavir ausgeschlossen ist. Bevorzugt werden generell Regime mit einer hohen Resistenzbarriere, guter Verträglichkeit, einem geringen Potential für Medikamenteninteraktionen und geringer Toxizitäten. Diese Kriterien treffen vor allem für die Gruppe der INI zu. Die Einnahmemodalitäten stellen ein weiteres Kriterium für die Behandlungsentscheidung dar. Regime mit geringer Tablettenzahl (s.o.), großen Dosisintervallen, i. R. 1 x täglicher Einnahme, einer Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme und Tabletten von geringer Größe und Geschmacksneutralität werden in vielen Fällen bevorzugt.

Bevorzugte Optionen in dem Alter von 12 – 17 Jahren und mindestens 35 kg KG sind:

TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg (Hohe Resistenzbarriere, gute Verträglichkeit u. Wirksamkeit, kleine Tabletten)

ABC/3TC/DTG 50 mg/600 mg/300 mg, wenn HLA-B5701 negativ (Hohe Resistenzbarriere, gute Verträglichkeit u. Wirksamkeit, aber große Tabletten)

Alternativ weitere Fixdosiskombinationen:

Doravirin (DOR)+3TC+TDF 100 mg/300 mg/245 mg

Rilpivirin (RPV)+TAF+FTC 200 mg/25 mg/25 mg

Elvitegravir (EVG)//c+TAF+FTC 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg

Elvitegravir (EVG)//c+TDF+FTC 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg

FTC+TAF 200 mg/10 mg und 200 mg/25 mg + 1 INI

FTC+TDF 200 mg/245 mg + 1 INI

ABC (Abacavir), 3TC (Lamivudin), (FTC) Emtricitabin, TDF (Tenofovir-Disoproxilfumarat), RPV (Rilpivirin), EVG (Elvitegravir), TAF (Tenofovir-Alafenamid), DTG (Dolutegravir), RPV (Rilpivirin), BIC (Bictegravir), DOR (Doravirin).

Referenzliste:

- 1 European AIDS Clinical Society. Guidelines. Version 12.0. October 2023. [Zugriff: 18.06.2023]. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>
- 2 Kacanek D, et al. Nonadherence and unsuppressed viral load across adolescence among US youth with perinatally acquired HIV. AIDS. 2019 Oct 1;33(12):1923-1934.
- 3 Lee C, et al. Antiretroviral Therapy in Children and Adolescents: A Look Into Modern Single Tablet Regimens. J Pediatr Pharmacol Ther. 2021; 26(8): 783–794.