

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Rilpivirin (EDURANT®)*

Janssen-Cilag GmbH

## **Modul 3 A**

*Infektion mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten  
Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	53
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	59
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	59
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	73
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	74
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	79

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Einteilung der HIV Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen $\geq 13$ Jahre nach der CDC-Klassifikation von 1993.....	16
Tabelle 3-2: Einteilung der HIV Erkrankung bei Kindern von 6 bis 12 Jahren nach der CDC-Klassifikation von 1994.....	17
Tabelle 3-3: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation (Erwachsene und Jugendliche $\geq 13$ Jahre).....	17
Tabelle 3-4: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation (Kinder < 13 Jahren).....	18
Tabelle 3-5: Höhe des viralen Setpoints und Geschwindigkeit der Krankheitsprogression ....	19
Tabelle 3-6: Indikation zur hochaktiven antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen.....	22
Tabelle 3-7: Empfehlungen zur Medikamentenkombination in der Initialtherapie in Abhängigkeit vom Alter.....	26
Tabelle 3-8: Hauptnebenwirkungen bei in der deutschen Leitlinie empfohlenen NNRTI und PI zur Therapie bei Kindern und Jugendlichen.....	27
Tabelle 3-9: Abfrageparameter für die Datenbank SurvStat <sup>®</sup> RKI 2.0 (101).....	32
Tabelle 3-10: Abfrageergebnisse – HIV-1 Neudiagnosen seit 2001 und Berechnung der Prävalenz für Jugendliche von $\geq 12$ bis < 18 Jahren für das Jahr 2015.....	33
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	35
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	46
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	47
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	48
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand 01.12.2015).....	49
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	51
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	52
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	52
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	53

Tabelle 3-21: Ergebnisse der Literaturrecherche zum Anteil von Resistenzen bei Initialtherapie .....	55
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile.....	57
Tabelle 3-23: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln .....	65
Tabelle 3-24: Vorgesehene Maßnahmen für Sicherheitsrisiken .....	74

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV Infektion bei Erwachsenen Quelle: S. 7 in (11).....	15
Abbildung 2: Häufigkeit von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen in den pivotalen klinischen Studien ECHO und THRIVE (gepoolte Analyse) innerhalb der ersten 48 Wochen. Quelle: EMA.....	29
Tabelle 3-1: Einteilung der HIV Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen $\geq 13$ Jahre nach der CDC-Klassifikation von 1993.....	16
Tabelle 3-2: Einteilung der HIV Erkrankung bei Kindern von 6 bis 12 Jahren nach der CDC-Klassifikation von 1994.....	17
Tabelle 3-3: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation (Erwachsene und Jugendliche $\geq 13$ Jahre).....	17
Tabelle 3-4: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation (Kinder $< 13$ Jahren).....	18
Tabelle 3-5: Höhe des viralen Setpoints und Geschwindigkeit der Krankheitsprogression ....	19
Tabelle 3-6: Indikation zur hochaktiven antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen.....	22
Tabelle 3-7: Empfehlungen zur Medikamentenkombination in der Initialtherapie in Abhängigkeit vom Alter.....	26
Tabelle 3-8: Hauptnebenwirkungen bei in der deutschen Leitlinie empfohlenen NNRTI und PI zur Therapie bei Kindern und Jugendlichen.....	27
Tabelle 3-9: Abfrageparameter für die Datenbank SurvStat <sup>®</sup> RKI 2.0 (101).....	32
Tabelle 3-10: Abfrageergebnisse – HIV-1 Neudiagnosen seit 2001 und Berechnung der Prävalenz für Jugendliche von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren für das Jahr 2015 .....	33
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	35
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	36
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	46
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand 01.12.2015).....	49
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	52
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	52
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	53
Tabelle 3-21: Ergebnisse der Literaturrecherche zum Anteil von Resistenzen bei Initialtherapie .....	55
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile.....	57
Tabelle 3-23: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln .....	65
Tabelle 3-24: Vorgesehene Maßnahmen für Sicherheitsrisiken .....	74

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Herstellerabgabepreis
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
AVP (-N/-B)	Apothekenverkaufspreis (netto/brutto)
CART	Antiretrovirale Kombinationstherapie
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
C <sub>max</sub>	Maximalkonzentration
C <sub>min</sub>	Minimalkonzentration
CYP3A	Cytochrom P450 3A
DDD	Defined Daily Dose
DDD	Defined Daily Dose
DHHS	Department of Health and Human Services
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
eGFR <sub>creat</sub>	Geschätzte glomeruläre Filtrations-Rate auf Basis des Serum-Kreatininspiegels
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy (hochaktive antiretrovirale Therapie)
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
HIV-2	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 2
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A
INI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
LDL	Low density lipoprotein
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OHL	Orale Haarleukoplakie
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
PDE 5	Phosphodiesterase Typ 5
P-gp	Permeabilitäts-Glykoprotein
PI	Proteaseinhibitor
PSUR	Periodic Safety Update Report
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RAM	Resistenzassoziierte Mutationen
RKI	Robert-Koch-Institut
RPV	Rilpivirin
SGB	Sozialgesetzbuch
Stk.	Stück
TLOVR	Zeit bis zum virologischen Therapieversagen
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
$\gamma$ -GT	$\gamma$ -Glutamyltransferase



### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zum Nachweis eines Zusatznutzens von Rilpivirin in dem Anwendungsgebiet „Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml" wird bestimmt als:

Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 16.10.2015 (Beratungsanforderung Nummer: 2015-B-121) stattgefunden (1).

Bei dem im vorliegenden Dossier zu bewertenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation (von  $\geq 18$  Jahre auf  $\geq 12$  Jahre). Der Zusatznutzen von Rilpivirin bei antiretroviral nicht vorbehandelten Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml wurde bereits im Beschluss vom 05.07.2012 bewertet und ist nicht Gegenstand dieses Nutzendossiers (2).

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

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA festgelegt. Da von der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht abgewichen wird, sind an dieser Stelle keine weiteren Quellen außer dem Protokoll der Beratung nötig.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM.NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-121. Rilpivirin zur Behandlung der HIV-Infektion. 27.10.2015.
2. Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin. 05.Juli 2012 BAnz AT 24.08.2012 B2. 2012.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

## Allgemeine Übersicht und Pathophysiologie

HIV-1 wurde erstmals im Jahr 1983 beschrieben (1, 2), HIV-2 im Jahr 1986 (3, 4)<sup>1</sup>. Eine Übertragung bzw. Infektion findet über den Kontakt mit den Körperflüssigkeiten Blut, Sperma, Vaginalsekret sowie Muttermilch und Cerebrospinalflüssigkeit statt. Potentielle Eintrittsstellen sind frische, noch blutende Wunden und Schleimhäute bzw. nicht ausreichend verhornte, verletzte Stellen der Außenhaut (5-7).

Bei Kindern erfolgt die HIV-1 Infektion überwiegend über die Mutter-Kind-Transmission (intrauterin, intrapartal oder postnatal über die Muttermilch). Bei Jugendlichen ist der Geschlechtsverkehr eine der Hauptursachen für eine Infektion (8, 9). Seltener Übertragungswege sind Transfusionen mit HIV verunreinigtem Blut, perkutane Exposition oder – in seltenen Fällen – die Übertragung durch Betreuer, die Nahrung vorkauen oder im Mund erwärmen und das Baby oder Kind damit füttern (8-10).

HIV-1 ist ein Retrovirus und gehört zur Familie der Lentiviren. Infektionen mit Lentiviren verlaufen meist chronisch, zeigen eine lange klinische Latenzphase, eine persistierende Virämie sowie eine Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) (11). Wie die meisten replikationskompetenten Retroviren benötigt auch HIV-1 im Wesentlichen die drei Gene *gag* (group-antigen), *pol* (polymerase) und *env* (envelope). Zum Eintritt in die Zielzelle verwendet das Virus als primären Rezeptor den Cluster of Differentiation 4 (CD4). CD4 befindet sich auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen (11):

- T-Lymphozyten (ca. 60 % aller Zellen dieses Typs)
- T-Zellvorläuferzellen in Knochenmark und Thymus
- Monozyten und Makrophagen
- Eosinophile
- Dendritische Zellen
- Mikrogliazellen des ZNS

Im gesamten Verlauf der HIV Infektion findet die Virusreplikation vorwiegend im lymphatischen Gewebe statt. Dabei etablieren sich Makrophagen und latent infizierte CD4 T-Zellen bereits früh als permanentes Virusreservoir und können potentiell weitere Zellen infizieren. Dabei werden vor allem die für die Integrität der zellulären und humoralen Immunantwort enorm bedeutsamen CD4 T-Zellen befallen und geschädigt. Fällt die Anzahl der CD4 Zellen unter einen kritischen Schwellenwert von < 200 Zellen/ $\mu$ l, liegt ein schwerer

---

<sup>1</sup> Da Rilpivirin für die Infektion mit HIV-1 indiziert ist, wird im Folgenden nicht weiter auf HIV-2 eingegangen.

Immundefekt vor und das Risiko, an dem Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) zu erkranken, steigt deutlich an, wenn parallel dazu die Viruslast auf  $> 10.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml gestiegen ist (12).

Obwohl die Anzahl der CD4 Zellen und die Viruslast als Prädiktoren für die Wahrscheinlichkeit an AIDS zu erkranken und zu sterben validiert wurden, wird der Viruslast eine etwas höhere prädiktive Aussagekraft zugemessen (13).

Die chronische Phase der HIV Infektion dauert meist Jahre und wird durch einen langsamen, kontinuierlichen Abfall der CD4 T-Zellzahlen im peripheren Blut, eine weitgehend konstante Zahl infizierter CD4 T-Lymphozyten und erhöhte Apoptoseraten von CD4 und CD8 T-Zellen charakterisiert. Besonders die vermehrte Apoptose wird als Ausdruck einer chronischen, generalisierten Immunaktivierung und als ursächlich für den späteren Abfall der Helferzellen angesehen. Diese Immunaktivierung (durch HIV und opportunistische Infektionen) bietet neues Substrat für HIV und virusinduzierten Zelluntergang, konsumiert den Pool naiver und ruhender Gedächtniszellen bei gleichzeitiger Expansion kurzlebiger Effektor-T-Helferzellen und führt zu Störungen im Zellzyklus mit vermehrter aktivierungsinduzierter Apoptose (11).

Wie bei anderen Retroviren ist auch die Replikation von HIV-1 sehr fehlerträchtig, was eine hohe Mutationsrate zur Folge hat. Dadurch entstehen nicht nur replikationsinkompetente Viren, sondern rasch auch eine Vielzahl von nah verwandten, aber doch genetisch unterschiedlichen Varianten bzw. „Quasispezies“. Einen Selektionsdruck auf bestimmte, in der Regel vorbestehende Virusmutanten üben dabei nicht nur Medikamente, sondern auch das Immunsystem (z. B. zytotoxische T-Zellen oder neutralisierende Antikörper) aus (11).

### **Verlauf der HIV Infektion**

In der aktuellen Version der deutschen Leitlinie zur antiretroviralen Therapie (ART) bei Kindern und Jugendlichen (14) werden aufgrund der Krankheitsprogression die vier Altersbereiche

- $< 1$ ,
- $1 - < 3$ ,
- $3 - < 5$  und
- $\geq 5$  Jahre für die Therapieinitiierung unterschieden.

Da neuere Daten zeigen, dass die Krankheitsprogression in Abhängigkeit von der Zahl der CD4 Zellen bei Kindern  $\geq 5$  Jahren mit der Krankheitsprogression bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vergleichbar ist, wird im Folgenden daher der Verlauf der HIV Infektion bei Erwachsenen dargestellt (14, 15).

Eine unbehandelte HIV Infektion führt in der Regel innerhalb weniger Jahre (im Median neun bis elf Jahre) zu einem schweren Immundefekt (gekennzeichnet durch  $< 200$  CD4 Zellen/ $\mu$ l;

s. o.) und weiter zum „erworbenen Immundefektsyndrom“ (AIDS) (16). Ohne antiretrovirale Behandlung sterben die meisten Betroffenen innerhalb eines Jahres aufgrund von opportunistischen Infektionen oder malignen Tumoren, die auf das fortschreitende Versagen des Immunsystems zurückzuführen sind („AIDS definierende Erkrankungen“, siehe auch Tabelle 3-3) (17, 18). So werden im ländlichen Afrika, wo das Überleben von mit HIV infizierten Personen dem von mit HIV infizierten Personen in den Industrieländern vor Einführung der ART entspricht, eine mediane Zeit von der Serokonversion (d. h. Umschlag von negativ nach positiv durch das Auftreten von spezifischen Antikörpern) bis zum Eintreten von AIDS von 9,4 Jahren und eine mediane Zeit vom Eintreten von AIDS bis zum Tod von 9,2 Monaten berichtet. 80 % der mit HIV infizierten Personen starben an AIDS und 20 % hatten eine CD4 Zellzahl von  $< 10$  CD4 Zellen/ $\mu$ l (18).

Unbehandelt verläuft die HIV Infektion bei Erwachsenen von der Ansteckung bis zum Ausbruch von AIDS in drei Phasen, in denen unterschiedliche Krankheitszeichen (= Symptome) auftreten können. Die Dauer dieser Stadien ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Bestimmende klinische Parameter zur Charakterisierung dieser Phasen und für den Zeitpunkt, an dem die ART eingeleitet wird, sind die Zahl der CD4 T-Zellen und die Viruslast (16, 19, 20) (siehe Abbildung 1).

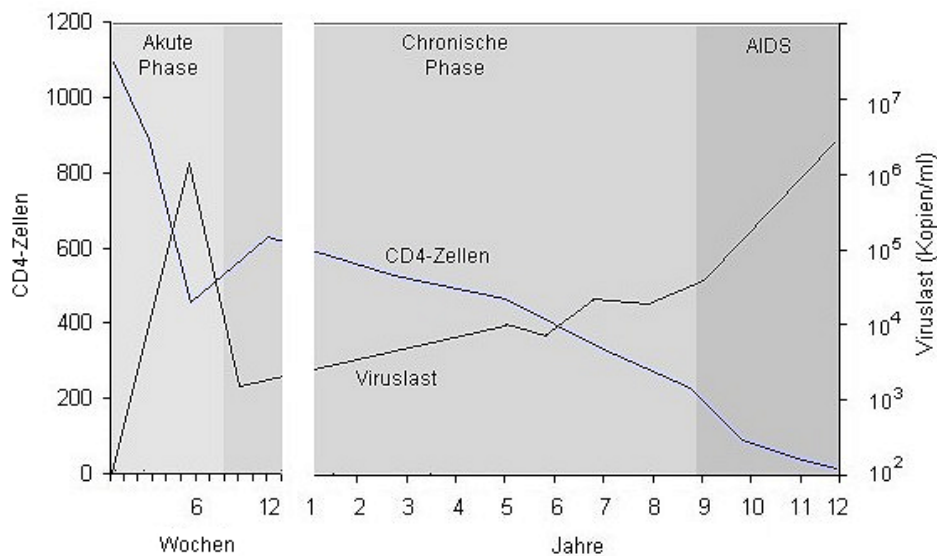


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV Infektion bei Erwachsenen

Quelle: S. 7 in (11)

Durch eine Hemmung der Virusreplikation, d. h. Absenken der Viruslast, mit der Einführung der ART kann die Krankheitsprogression gestoppt werden und die mit HIV assoziierte Morbidität und Mortalität massiv gesenkt werden. Dies hat, wie in Absatz 3.2.2 näher beschrieben, zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose und Lebensqualität von HIV Patienten geführt (7, 21-23).

## Stadieneinteilung der HIV Infektion

Die CD4 Zellzahl und die klinische Präsentation des Patienten werden zur Einteilung in Krankheitsstadien gemäß Centers for Disease Control and Prevention (CDC-) Klassifikation herangezogen (Tabelle 3-1, Tabelle 3-2, Tabelle 3-3 und Tabelle 3-4). Grundsätzlich gilt, dass ein Patient bei Progression der Erkrankung neu klassifiziert wird, aber keine Rückstufung möglich ist (11).

Die CDC-Klassifikation bezieht sich auf Personen  $\geq 13$  Jahre und deckt nicht ganz die für das vorliegende Dossier relevante Zielpopulation für Rilpivirin von Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren ab. Heranzuziehen ist deshalb zusätzlich die CDC-Klassifikation für Kinder  $< 13$  Jahre, speziell zur Klassifikation der Kinder im Alter von 12 Jahren. Die CDC-Klassifikation für Kinder  $< 13$  Jahre ist in die Alterskategorien  $< 12$  Monate, 1-5 Jahre und 6-12 Jahre unterteilt. In Bezug auf die Zielpopulation ist demnach nur die letzte Alterskategorie von Interesse.

Diese ist in dieselben Intervalle der CD4 Zellanzahl wie bei Erwachsenen unterteilt, definiert allerdings Kategorie A als „milde Symptome“, Kategorie B als „mäßige bis schwere Symptome“ und Kategorie C als „schwere Symptome/AIDS Indikatoren“; die zusätzliche Kategorie N steht für „nicht symptomatisch“ und damit für keine Symptome bzw. nur ein Symptom aus Kategorie A (24). Die Ausprägungen der klinischen Kategorien für die CDC-Klassifikationen unterscheiden sich entsprechend zwischen Jugendlichen und Erwachsenen  $\geq 13$  Jahre (siehe Tabelle 3-3) und Kindern von 6-12 Jahren (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-1: Einteilung der HIV Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen  $\geq 13$  Jahre nach der CDC-Klassifikation von 1993

Klinik / CD4 Zellen	Asymptomatische oder akute HIV Krankheit	Symptomatisch, aber nicht A oder C	AIDS Erkrankungen*
$> 500/\mu\text{l}$	A1	B1	C1
$200-499/\mu\text{l}$	A2	B2	C2
$< 200/\mu\text{l}$	A3	B3	C3

Quelle: (11)

\* Zu den AIDS Erkrankungen bzw. Klinik siehe Tabelle 3-3



Tabelle 3-2: Einteilung der HIV Erkrankung bei Kindern von 6 bis 12 Jahren nach der CDC-Klassifikation von 1994

Klinik / CD4 Zellen	Keine Symptome	Milde Symptome	Mäßig bis schwere Symptome, aber nicht A oder C	Schwere Symptome, AIDS Erkrankungen*
> 500/ $\mu$ l	N1	A1	B1	C1
200-499/ $\mu$ l	N2	A2	B2	C2
< 200/ $\mu$ l	N3	A3	B3	C3

Quelle: (24)

\* Zu den AIDS Erkrankungen bzw. Klinik siehe Tabelle 3-4

Tabelle 3-3: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation (Erwachsene und Jugendliche  $\geq$  13 Jahre)

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

		disseminiert oder extrapulmonal <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>• Pneumocystis-Pneumonie</li> <li>• Pneumonien, bakteriell rezidivierend (&gt; 2 innerhalb eines Jahres)</li> <li>• Progressive multifokale Leukoenzephalopathie</li> <li>• Salmonellen-Septikämie, rezidivierend</li> <li>• Tuberkulose</li> <li>• Toxoplasmose, zerebral</li> <li>• Wasting-Syndrom</li> <li>• Zervixkarzinom, invasiv</li> </ul>
--	--	---

Quelle: (11)

Tabelle 3-4: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation (Kinder &lt; 13 Jahren)

Kategorie N	Kategorie A	Kategorie B	Kategorie C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Symptome</li> <li>• Nur ein Symptom aus Kategorie A</li> </ul>	Zwei oder mehrere Krankheitssymptome aus Kategorie A, jedoch keine aus B oder C <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphadenopathie (&gt; 0,5 cm an mehr als 2 Lymphknotenstationen)</li> <li>• Hepatosplenomegalie</li> <li>• Dermatitis</li> <li>• Parotitis</li> <li>• Rezidivierende/persistierende Infektionen der oberen Luftwege, Sinusitis, Otitis media</li> </ul>	Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie A oder C fallen, dennoch aber der HIV Infektion ursächlich zuzuordnen sind. Hierzu zählen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fieber &gt; 1 Monat</li> <li>• Anämie, Neutropenie, Thrombopenie &gt; 30 Tage</li> <li>• Kardiomyopathie/ Kardiitis</li> <li>• Lymphoide interstitielle Pneumonie</li> <li>• Hepatitis</li> <li>• Nephropathie</li> <li>• Rezidivierende/chronische Durchfälle</li> <li>• CMV-Infektion vor dem 1. Lebensmonat</li> <li>• Herpes-simplex-Stomatitis &gt; 2-mal/Jahr</li> <li>• Herpes-simplex-Bronchitis, -Pneumonie, -Ösophagitis vor dem 1. Lebensmonat</li> </ul>	AIDS definierende Erkrankungen, z. B. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virale Erkrankungen (u. a. HSV-Pneumonie, -Bronchitis; HIV-Enzephalitis; CMV-Infektionen außerhalb von Leber, Milz oder Lymphknoten bei Kindern &gt; 1 Monat; EBV-Pneumonie)</li> <li>• Bakterielle Infektionen (z. B. disseminierte oder extrapulmonale Tbc)</li> <li>• Pilzinfektionen (z. B. Kandidiasis von Ösophagus, Trachea, Bronchien, Lunge, disseminierte oder extrapulmonale Kryptokokkose, extrapulmonale Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie)</li> <li>• Parasitäre Infektionen (z. B. ZNS-Toxoplasmose bei Kindern &gt; 1 Monat, Kryptosporidiose)</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herpes zoster &gt; 2-mal oder an mehr als einem Dermatome</li> <li>• Disseminierte Varizellen</li> <li>• Bakterielle Meningitis, Pneumonie, Sepsis, Nokardiose</li> <li>• Oropharyngeale Kandidose &gt;2 Monate, bei Kindern &gt; 6 Monaten</li> <li>• Toxoplasmose vor dem 2. Lebensmonat</li> <li>• Leiomyosarkom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumoren (Kaposi-Sarkom und Lymphome)</li> </ul>
--	--	---	--

Quelle: (24)

### Akute Phase (Stadium A; Tabelle 3-1)

Die akute (primäre) HIV Infektion dauert meist nicht länger als vier Wochen. Nach der Erstinfektion breitet sich das Virus innerhalb weniger Tage vom Infektionsort aus. Innerhalb von zwei Wochen steigt die Viruslast bis zum Erreichen der Maximalwerte im Blut stark an (19). Parallel dazu fällt die Zahl von CD4 Zellen deutlich ab.

Gegen Ende der akuten Phase reduziert sich die Viruslast mit einsetzender Immunabwehr, z. B. durch die Ausbildung von HIV Antikörpern, deutlich und erreicht ein stabiles Niveau bei etwa 1 % des initialen Wertes („viral Setpoint“). Die Höhe des viralen Setpoints bestimmt entscheidend die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression (siehe Tabelle 3-5) (25):

Tabelle 3-5: Höhe des viralen Setpoints und Geschwindigkeit der Krankheitsprogression

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

Auch die Zahl der CD4 Zellen steigt zumeist wieder leicht an, bleibt allerdings meistens unterhalb des Wertes vor der Infektion.

Symptome einer akuten HIV-1 Infektion sind bei etwa 40-90 % aller Patienten u. a. Fieber, Exantheme, allgemeine Abgeschlagenheit, Appetit- und Gewichtsverlust, Arthralgien, orale Ulzerationen sowie schmerzhaftes Schluckbeschwerden (26, 27). Eine akute HIV-1 Infektion kann aber auch klinisch stumm oder vom Patienten unbemerkt stattfinden (26-28).

## Chronische Phase

### *Asymptomatische Phase (Latenzphase) (Stadium A; Tabelle 3-1)*

Auf die akute Phase folgt eine Periode von durchschnittlich acht bis zehn Jahren, in denen die meisten Patienten klinisch asymptomatisch sind (29, 30). Während dieser Zeit repliziert sich das Virus fortlaufend, insbesondere in den lymphatischen Organen, wobei es zu einem kontinuierlichen und progredienten Abfall der CD4 Zellen im Blut kommt (31-33). Die damit einhergehende permanente Hyperaktivierung des Immunsystems und die fortschreitende Verminderung der CD4 Zellen resultieren letztendlich in ersten klinischen Symptomen (siehe „Symptomatische Phase“) (30, 34, 35), aber auch unspezifische Erscheinungen wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Durchfälle oder Fieber.

### *Symptomatische Phase (Stadium B; Tabelle 3-1)*

In der symptomatischen Phase steigt die Viruslast im Plasma exponentiell an, während die CD4 Zellzahlen drastisch zurückgehen. Als Folge treten unterschiedliche Erkrankungen und Beschwerden auf, z. B. Infektionen durch Bakterien (Listeriose), Viren (Herpes zoster, orale Leukoplakie), Pilze (Candidosen) oder Parasiten (bazilläre Angiomatose). Des Weiteren entwickeln die Patienten mitunter subfebrile Temperaturen, eine chronische Diarrhoe oder periphere Neuropathien. Bei Frauen werden zudem Entzündungen des kleinen Beckens mit Tuben- oder Ovarialabszessen sowie zervikale Dysplasien beobachtet (Tabelle 3-4).

### *Krankheitsphase (AIDS) (Stadium C; Tabelle 3-1)*

Sinkt die Zahl der CD4 Zellen unter den kritischen Schwellenwert von 200 Zellen/ $\mu$ l, liegt ein schwerer Immundefekt vor. Die Folge sind schwere, lebensbedrohliche opportunistische Infektionen und bösartige Tumore. Opportunistische Infektionen werden im Allgemeinen durch verschiedene weit verbreitete Erreger verursacht, die für immunkompetente Menschen im Normalfall keine Gefahr darstellen. Diese Erkrankungen werden als AIDS definierende Krankheiten bezeichnet (Tabelle 3-4). Ohne Therapie führen sie – wie oben erwähnt – nach individuell unterschiedlich langer Zeit, oft innerhalb eines Jahres (17, 18), schließlich zum Tod.

## Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Progressionsrate und das gleichzeitige Absinken der CD4 Zellzahl nehmen mit dem Alter zu (36, 37), da die Fähigkeit des Immunsystems zur Regeneration mit dem Alter sinkt und somit das Risiko für rasche CD4 Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation steigt (37-41). Das mediane Überleben liegt bei zum Zeitpunkt der Serokonversion 15 bis 24-Jährigen bei 12,5 Jahren (95 %-KI [12,1; 12,9]) und bei 45 bis 54-Jährigen bei 7,9 Jahren (95 %-KI [7,4; 8,5]); die mediane Zeit bis zur Entwicklung von AIDS liegt bei 11,0 Jahren (95 %-KI [10,7; 11,7]) bzw. 7,7 Jahren (95 %-KI [7,1; 8,6]) (38). In Hämophilie-Patienten wurde bei Kindern eine 1,6-fache und bei Erwachsenen eine 1,4-fache Zunahme des Progressionsrisikos mit dem Alter bei Serokonversion (pro 10-Jahresinkrement)

festgestellt (41). Das Alter des Patienten, insbesondere in Verbindung mit kardiovaskulären Erkrankungen, stellt somit ein wichtiges Zusatzkriterium hinsichtlich der Therapieempfehlungen dar (42, 43).

Geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen vor allem bezüglich der Viruslast, weniger bezüglich des CD4 Zellverlaufs bzw. der Krankheitsprogression (42, 43). Eine Meta-Analyse fand eine im Vergleich zu Männern generell niedrigere Viruslast in Frauen in der Größenordnung von 41 % (44). Geschlechtsunterschiede in der Viruslast sind allerdings von der Zahl der CD4 Zellen abhängig: Bei niedrigerer CD4 Zellzahl ( $\leq 50$  Zellen/ $\mu$ l) ist die Viruslast in Frauen höher (45) und bei höherer Zellzahl ( $> 350$  Zellen/ $\mu$ l) niedriger als bei Männern (45-47). Die Ursachen hierfür sind nicht bekannt, bei Frauen werden aber generell bessere zellvermittelte Immunantworten beobachtet. Diskutiert werden u. a. hormonelle Unterschiede – Östrogen reguliert die Expression des Tumor Necrosis Factors (TNF)- $\alpha$  herunter, wodurch die HIV-1 Expression unterdrückt wird – und Faktoren, die den CD4 Zellumsatz beeinflussen, z. B. Infektion der Zielzellen, Virusreplikation und die Sterberate der CD4 Zellen (für eine Diskussion, siehe die Veröffentlichungen von Donnelly et al. (2005) (45) und Sterling et al. (1999) (46) und die darin zitierten Referenzen).

Bei Kindern (95 % werden durch die Mutter infiziert) verläuft die unbehandelte Infektion in zwei Phasen: Nach der Geburt steigt die Viruslast innerhalb von ein bis zwei Monaten rasch an ( $> 100.000$  Kopien/ml) und nimmt bis zum Alter von vier bis fünf Jahren nur langsam ab. Bei etwa 10-25 % der Kinder stellt sich die AIDS definierte Symptomatik mit tödlichem Verlauf innerhalb des ersten Lebensjahres ein, in den übrigen 75-90 % wird eine mittlere Progressionsdauer von mehr als acht Jahren beobachtet (11).

### **Beschreibung der Therapieziele und der Zielpopulation**

Jede Therapie bei einer HIV Infektion sollte dem Erhalt bzw. der Wiederherstellung der Immunkompetenz dienen und dabei den Kindern und Jugendlichen eine möglichst normale körperliche und neurokognitive Entwicklungsmöglichkeit bieten (14). Die Reduktion der Viruslast auf unter 20-50 HIV-1-RNA-Kopien/ml gilt dafür als primäres Ziel. Die zuverlässige Einnahme der Medikation wird dabei als wesentlich für den Therapieerfolg angesehen (14).

In der aktuellen Version der Leitlinie zur ART bei Kindern und Jugendlichen werden aufgrund der Krankheitsprogression die vier Altersbereiche  $< 1$ ,  $1 - < 3$ ,  $3 - < 5$  und  $\geq 5$  Jahre für die Therapieinitiierung unterschieden (siehe Tabelle 3-6). Während für Kinder zwischen 12 Monaten und fünf Jahren eine altersspezifische Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos für AIDS und der Mortalität der HIV Infektion zu der Zahl der CD4 Zellen besteht, ist die Krankheitsprogression bei Kindern  $\geq 5$  Jahren in Abhängigkeit der CD4 Zellenzahl vergleichbar mit der von Jugendlichen und Erwachsenen (14, 15).

Demnach gilt für die Zielpopulation Kinder und Jugendliche  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre die Empfehlung der Leitlinie für die Alterskategorie  $\geq 5$  Jahre.

Tabelle 3-6: Indikation zur hochaktiven antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Alter	Klinik (CDC-Stadien)	Viruslast	CD4 Zellzahl
< 1 Jahr	Alle Stadien	Alle unabhängig von der Viruslast	Alle unabhängig von der CD4 Zahl
1 - < 3 Jahre	B und C	> 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	< 25 % oder < 1000/ $\mu$ l
3 - < 5 Jahre	B und C	> 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	< 20% oder < 500/ $\mu$ l
$\geq$ 5 Jahre	B und C	> 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	< 350/ $\mu$ l

Quelle: AWMF 2013 (14)

Gemäß der deutschen Leitlinie orientiert sich die Empfehlung zur Einleitung einer ART neben einer gesicherten Diagnose an dem Lebensalter und an klinischen, immunologischen oder virologischen Kriterien. Für Kinder liegt eine Indikation zur Therapieeinleitung bei einer absoluten CD4 Zellzahl von unter 350 Zellen/ $\mu$ l und/oder einer hohen Viruslast (> 100.000 Kopien/ml) (14). Derzeit liegen keine Empfehlungen der Leitlinie für eine Therapie von Kindern und Jugendlichen vor, die das Kriterium Viruslast von  $\leq$  100.000 Kopien/ml beinhalten, wie es das Anwendungsgebiet von Rilpivirin definiert.

Die aktuelle europäische Leitlinie (Paediatric European Network for Treatment of AIDS) von 2015 führt noch weitere Kriterien für einen Therapiebeginn mit ART an (48):

Empfohlen wird der Therapiebeginn, wenn folgende Kriterien vorliegen:

- Kinder, die eine signifikante Erkrankung aufweisen (World Health Organization (WHO-) Stadium 3 oder 4 oder CDC-Klassifikation B oder C)
- Asymptomatische Kinder > 1 Jahr mit altersspezifischen Schwellenwerten der CD4 Zellanzahl
- Bei einer CD4 Zellenanzahl, die noch nicht den Schwellenwert erreicht hat
- Kinder mit einer Koinfektion mit Hepatitis C oder aktiver Tuberkulose

Erwogen werden sollte der Therapiebeginn, wenn folgende Kriterien vorliegen:

- Bei Kindern mit hoher Viruslast (> 100.000 Kopien/ml) (siehe oben: für eine Therapie, die bei einer Viruslast von  $\leq$  100.000 Kopien/ml einzusetzen ist, liegen derzeit keine Empfehlungen vor)
- Bei sexuell aktiven Jugendlichen, um das Risiko der Weitergabe zu minimieren
- Bei Vorhandensein eines signifikanten HIV bezogenen klinischen Symptoms
- Bei einer Koinfektion mit Hepatitis B, ungeachtet vom Immunstatus

Seit 1995 wird die Wirksamkeit einer ART über die Messung der Endpunkte Viruslast und CD4 Zellzahl beurteilt. Mellors et al. (1995) (49) untersuchten prospektiv den Zusammenhang zwischen der Höhe der Viruslast zum Zeitpunkt der Serokonversion und dem Risiko, das Vollbild AIDS zu entwickeln bzw. einem Abfall der CD4 Zellzahl bei unbehandelten Patienten. Die Viruslast erwies sich als bester Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit an AIDS zu erkranken. Eine Viruslast von über 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml war mit einem statistisch signifikanten Odds Ratio von 10,8 verbunden.

Des Weiteren konnten O'Brien et al. (1996) (25) zeigen, dass therapiebedingte (in diesem Fall Zidovudin-Monotherapie) Veränderungen der CD4 Zellzahl und der Viruslast Prädiktoren für die klinische Progression darstellen. Eine Senkung der Viruslast um 0,5 logarithmische Stufen (log) ist mit einem relativen Risiko von 0,67 verbunden.

Weitere Untersuchungen (50, 51) folgten. CAESAR (Zidovudin vs. Zidovudin/Lamivudin vs. Zidovudin/Lamivudin/Lovirid) war eine der letzten Zulassungsstudien mit primären klinischen Endpunkten, nämlich Progression zum Vollbild AIDS oder Tod (52). Seitdem ist die Viruslast als Endpunkt allgemein von den Zulassungsbehörden akzeptiert (53, 54).

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

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

#### **Bereits vorhandene Behandlungsmöglichkeiten**

Durch die Einführung der ART in den späten 1980er Jahren und die nachfolgende Weiterentwicklung in Richtung ART konnte erreicht werden, dass sich der Gesundheitszustand von mit HIV-1 infizierten Patienten signifikant verbesserte, die Progressionsgeschwindigkeit der HIV-1 Infektion zu AIDS verlangsamt wurde und die mit AIDS assoziierte Komorbidität und Mortalität deutlich sank (55, 56). So nahm – wie in der EuroSIDA-Studie ermittelt – die Mortalitätsrate zwischen den Jahren 1995 (März bis September) und 1997/1998 (September bis März) von 23,3 pro 100 Personenjahre (95 %-KI [20,6; 26,0]) auf 4,1 pro 100 Personenjahre (95 %-KI [2,3; 5,9]) ab. Im Zeitraum März bis September 1997 wurde eine Sterberate bei unbehandelten Personen von 65,4 pro 100 Personenjahre beobachtet; Sterberaten bei Personen unter dualer Therapie bzw. unter Tripeltherapie waren 7,5 bzw. 3,4 pro 100 Personenjahre (22). Gemäß Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration lagen die Mortalitätsraten bei Patienten, die mit einer Therapie zwischen 1996 und 1999 bzw. 2003 und 2005 begonnen hatten, bei 16,3 pro 1.000 Patientenjahren (95 %-KI [14,9; 17,8]) bzw. bei 13,3 pro 1.000 Patientenjahren (95 %-KI [11,5; 15,4]) (55).

Obwohl AIDS mithilfe der ART nicht geheilt werden kann, hat diese doch nach und nach dazu beigetragen, die HIV-1 Infektion von einer tödlichen in eine chronische Erkrankung zu wandeln (57). So zeigten die Daten der Dänischen HIV-Kohorten Studie, dass die zusätzliche mediane Lebenserwartung eines 25-jährigen Patienten, der zwischen 1995 und 1996 mit einer ART begonnen hatte, bei 8 Jahren lag. Gleichaltrige Patienten, die zwischen 1997 und 1999 bzw. zwischen 2000 und 2005 mit einer ART begonnen hatten, hatten eine zusätzliche, erwartete mediane Lebenserwartung von 23 bzw. 33 Jahren und in Abwesenheit einer Hepatitis-C-Koinfektion sogar von 39 Jahren (58, 59). Die Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration kam zu dem Ergebnis, dass ein 20-jähriger Patient aus einem entwickelten Industrieland, der zwischen 1996 und 1999 mit einer ART begonnen hatte, mit einer zusätzlichen Lebenserwartung von 36 Jahren rechnen konnte. Bei gleichaltrigen Patienten, die zwischen 2003 und 2005 mit einer ART begonnen haben, lag die zusätzliche, erwartete Lebenserwartung bereits bei 49 Jahren, sodass heute die totale Lebenserwartung eines HIV Patienten bei 69 Jahren liegt (55). Unter der Annahme einer niedrigen Diagnoserate (d. h. eine Diagnose wird nur beim Auftreten von Symptomen gestellt und die mediane CD4 Zellzahl liegt bei  $< 140$  Zellen/ $\mu$ l), kann bei Patienten, die in einem entwickelten Industrieland leben und Zugang zu ART und einem funktionierenden Gesundheitssystem haben, von einer Lebenserwartung von 71,5 Jahren ausgegangen werden (60).

Ziel einer ART ist es, durch die Hemmung der HIV Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren (42). Die Standardbehandlung eines asymptomatischen HIV Patienten zielt dabei darauf ab, die Viruslast unter der Nachweisgrenze ( $< 50$  HIV-1-RNA-Kopien/ml) zu halten, um Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig zu verhindern (42, 43, 61). Eine dauerhafte Unterdrückung der Plasmavirämie verzögert oder verhindert die Selektion Wirkstoff-resistenter Mutationen und erhält die CD4 Zellzahl (25, 62).

Die Analyse von mehr als 5.000 Teilnehmern aus 18 klinischen Studien zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer abnehmenden Viruslast und einem verbesserten klinischen Ergebnis (63). Dies bedeutet nicht nur – wie oben bereits ausgeführt – eine verminderte Morbidität und Mortalität (20, 22, 23, 55), sondern auch eine verringerte Übertragung während der Schwangerschaft (64), und möglicherweise, verringerte verhaltensbedingte Übertragung (65-68). Die Bestimmung der Viruslast wird daher als sinnvoller Endpunkt für das Therapieansprechen (63) und die klinische Progression (63, 69, 70) angesehen. So liegen z. B. auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Efavirenz nur Studien mit der Viruslast als Endpunkt vor (71). Diese werden aufgrund der geänderten Zulassungsbedingungen der Food and Drug Administration (FDA) und European Medicine Agency (EMA) anstelle von klinischen Endpunktstudien durchgeführt, um dem verlängerten Überleben der Patienten Rechnung zu tragen (53, 54).

Nach heutigem Wissensstand muss eine ART lebenslang ohne Unterbrechungen eingenommen werden. Zudem wird gemäß Therapieempfehlungen bereits zu einem möglichst



frühen Zeitpunkt mit einer ART begonnen (42, 43). Der sofortige Beginn der ART direkt nach der Diagnosestellung hat in der START Studie die Zahl der Komplikationen der HIV Infektion halbiert. Die Studie wird maßgebliche Auswirkungen auf die derzeitigen Therapieempfehlungen haben: künftig dürfte allen Patienten nach einem positiven HIV-Test zur Therapie geraten werden (72, 73). Dabei leistet die zuverlässige Einnahme (Adhärenz) der Medikation einen wesentlichen Beitrag zum Therapieerfolg (11, 42, 43, 74-76). Entscheidend für eine hohe Adhärenz ( $\geq 95\%$  der Tagesmedikation) sind die Komplexität des Arzneimittelregimes (insbesondere die Zahl der einzunehmenden Tabletten und die Einnahmehäufigkeit, aber auch die Tablettengröße), unerwünschte Ereignisse und etwaige Einschränkungen in den Essgewohnheiten (76). Eine aktuelle Präferenzenstudie aus Deutschland kommt zu dem Ergebnis, dass das mit einer relativen Bedeutung von 40 % mit Abstand wichtigste Therapieziel für Patient und Behandler ist, dass dem Patienten die HIV Infektion nicht anzumerken ist (77). Ebenfalls wichtig waren weniger Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhoe und Übelkeit) mit 22 % und die Teilnahme am Sozialleben mit 16 %. Weniger wichtig mit jeweils unter 10 % waren ein maximaler Anstieg der Lebenserwartung, eine geringe (d. h.  $< 20\%$ ) Wahrscheinlichkeit von Langzeitschäden und Flexibilität der Dosierung (Kombination aus 3 Tabletten pro Tag) (77). Diese Aussage deckt sich weitgehend mit einer im Jahr 2005 veröffentlichten Patientenpräferenzstudie, nach der neben der Wirksamkeit die Einfachheit des Therapieregimes und geringere Nebenwirkungen wie Schlafstörungen unter den ersten drei „Items“ lagen (78).

Die Behandlung von Kindern mit einer HIV Infektion orientierte sich zunächst an derjenigen für Erwachsene. Allerdings wurde 1993 eine der ersten Leitlinien für Kinder von der Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children in Amerika veröffentlicht (79). Zunächst wurde für Kinder eine Monotherapie mit Zidovudine empfohlen (79). Die erste duale Kombinationstherapie für Kinder wurde 1996/1997 eingeführt. Danach folgten Proteaseinhibitoren (PI) (1997/1998) und die Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) (1999/2000), auf der die Kombinationstherapien mit drei Wirkstoffen gründen (80).

Die derzeit aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt zur Ersttherapie eine Kombinationstherapie mit drei Wirkstoffen: 2 Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) + 1 PI oder 2 NRTI + 1 NNRTI, für die ein Therapieerfolg bestätigt ist (14, 81). Während die mit Ritonavir (/r) oder Cobicistat (/c) verstärkten (geboosteten) PI eine höhere Barriere zur viralen Resistenz zeigen, haben sie gleichzeitig mehr Potential für eine Arzneimittel-Interaktion und zeigen höhere Raten an Dyslipidämien. NNRTI sind dagegen angenehmer in der Einnahme, resultieren allerdings häufiger in virologischem Versagen (48). Eine Vergleichsstudie zwischen beiden Therapieregimen zeigte keinen Unterschied hinsichtlich der Effektivität (72). Allerdings zeigen neuere Studien widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Vergleichbarkeit der Effektivität, die zu widersprüchlichen Empfehlungen für die Ersttherapie führen (48).

Als NNRTI sind in Deutschland derzeit zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen bis 12 Jahren Nevirapin und Efavirenz zugelassen. Nevirapin ist in Kombination mit mindestens

zwei weiteren antiretroviral wirksamen Substanzen zur Behandlung von HIV infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern jeden Alters indiziert (82). Efavirenz ist für Kinder ab drei Jahren indiziert und muss ebenfalls in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (71). Als PI sind Atazanavir, Lopinavir und Fosamprenavir jeweils geboosted mit Ritonavir empfohlen.

Die für die Kombinationstherapie in Frage kommenden NRTI sind wie folgt in der jeweiligen Kombination untereinander empfohlen:

- Azedothymidin + Lamivudin
- Azedothymidin + Didanosin
- Abacavir + Lamivudin oder Emtricitabin

Die Kombination Lamivudin + Abacavir zeigte sich gegenüber den anderen überlegen und wird als primäre Therapie empfohlen, außer es handelt sich um Träger des HLA-B\*5701 Allels, das ein hohes Risiko einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir birgt (14).

Tabelle 3-7 gibt die Empfehlungen zur Ersttherapie der deutschen Leitlinie wieder, die für die Zielpopulation Kinder und Jugendliche im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren in Frage kommt (14):

Tabelle 3-7: Empfehlungen zur Medikamentenkombination in der Initialtherapie in Abhängigkeit vom Alter

Alter	Kombinationstherapie
2 NRTI + 1 PI	
> 6 Jahre	Lopinavir/r + 2 NRTI
	Atazanavir/r + 2 NRTI
	Fosamprenavir/r + 2 NRTI
2 NRTI + 1 NNRTI	
> 3 Jahre	Nevirapin + 2 NRTI
	Efavirenz + 2 NRTI

Quelle: Nach AWMF 2013 (14)

In der aktuellen europäischen Leitlinie von 2015 sind weitere Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren angeführt. Als Alternativen zu PI oder NNRTI sind zur Erstlinientherapie auch die Integrase Hemmer (INI) Raltegravir und Dolutegravir angezeigt. Mit Raltegravir können HIV infizierte Erwachsene, Jugendliche, Kinder, Kleinkinder und Säuglinge ab vier Wochen behandelt werden (83), mit Dolutegravir Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren (84).

Obwohl durch Einführung der ART die mit AIDS assoziierte Komorbidität und Mortalität deutlich gesunken ist, ist die Mortalität von HIV Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung immer noch höher (55, 60). Die erhöhte Mortalität ist zum Teil durch toxische Effekte der ART erklärbar (61). Eine ART kann sowohl bei Beginn, als auch nach

Dauertherapie zu gesundheitlichen Beschwerden und therapiebedingten Folgeerkrankungen führen (85). Bei der Entwicklung neuer antiretroviraler Arzneimittel spielt deshalb, neben einer vergleichbaren oder verbesserten Wirksamkeit, vor allem eine geringere Toxizität des Wirkstoffes und bessere Verträglichkeit für den Patienten eine entscheidende Rolle. Zwar ist die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen innerhalb des ersten Behandlungsjahres im Vergleich zu den späten 1990er Jahren signifikant zurückgegangen, sie lag jedoch für Patienten in einer italienischen Kohorte, die zwischen 2003 und 2007 ihre ART begannen, immer noch bei 20,8 % (86). Hinzu kommen Abbrüche aufgrund schlechter Adhärenz, die für das gleiche Kollektiv bei 10,5 % lagen. Im Vergleich dazu fiel die Rate an immunologischem/virologischem Versagen mit 3,4 % gering aus.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen einer ART beinhalten Ausschlag, psychiatrische Symptome, ZNS-Symptome, Anfälle, Leberreaktionen, Nahrungseffekte, Immun-Reaktivierungs-Symptome, Lipodystrophie, Störungen des Stoffwechsels, Nierenfunktionsstörungen und Osteonekrose (71, 82, 83, 87-95).

Diese Nebenwirkungen unterstreichen den therapeutischen Bedarf nach einer zusätzlichen Behandlungsmöglichkeit mit zumindest vergleichbarer Wirksamkeit und einem guten Verträglichkeitsprofil, auch im Hinblick auf eine Anwendung über einen langen Zeitraum.

Für alle in der Zielpopulation in Frage kommenden und gemäß Leitlinien empfohlenen antiretroviral wirksamen Substanzen gibt Tabelle 3-8 die Hauptnebenwirkungen an.

Tabelle 3-8: Hauptnebenwirkungen bei in der deutschen Leitlinie empfohlenen NNRTI und PI zur Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Arzneimittel	Hauptnebenwirkungen
<b>NRTI</b>	
<b>Abacavir (ABC)</b>	Diarrhoe, Bauchschmerz, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Hautausschlag, Kopfschmerz, Überempfindlichkeitsreaktion gewöhnlich in den ersten 6 Wochen der Behandlung vor allem bei HLA B*5701 Positiven
<b>Didanosin (DDI)</b>	Diarrhoe, Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen selten: periphere Neuropathie, Hyperurikämie, retinale Depigmentation, Pankreatitis, Elektrolytstörungen
<b>Emtricitabin (FTC)</b>	Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Hautausschlag, Hyperpigmentationen, Hepatitis B-Exacerbation nach Absetzen möglich
<b>Lamivudin (3TC)</b>	Kopfschmerz, Diarrhoe, Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Hautausschlag selten: Neutropenie, periphere Neuropathie, Pankreatitis
<b>Azidothymidin (AZT)</b>	Hämatotoxizität (Neutropenie und Anämie), Kopfschmerzen selten: Myopathie, Myositis, Hepatotoxizität, Lactatazidose
<b>NNRTI</b>	
<b>Efavirenz (EFV)</b>	ZNS: Somnolenz, Alpträume, Verwirrung, Amnesie, Konzentrationsschwäche, Veränderungen der Persönlichkeit, Agitation, Halluzinationen, Euphorie, Hautausschlag, Transaminasenerhöhung, Teratogen bei Primaten
<b>Nevirapin (NVP)</b>	Hautausschlag (v. a. in ersten 6 Wochen der Therapie), auch Steven-Johnson-Syndrom möglich, Fieber, Erbrechen, Kopfschmerz Selten: Stevens-Johnson-Syndrom, Leberenzymhöhung, Hepatitis
<b>Rilpivirin (TMC278)</b>	Übelkeit, abnorme Träume, Schlafstörungen, Cholesterin- und Triglyceriderhöhung, Hautausschlag
<b>PI</b>	
<b>Atazanavir (ATV)</b>	Erhöhung indirektes Bilirubin, Ikterus, Kopfschmerz, Fieber, Arthralgien, Depression, Schlaflosigkeit, Schwindel, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Parästhesien

<b>Fosamprenavir (FPV)</b>	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, periorale Parästhesien, Kopfschmerz, Hautausschlag bis Stevens-Johnson- Syndrom (1%), Lipidabnormalitäten
<b>Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)</b>	Hautausschlag, Durchfall, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Dyslipidämie Selten: gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Leberenzymerrhöhung
<b>Integrasehemmer</b>	
<b>Raltegravir (RAL)</b>	Übelkeit, Kopfschmerz, Müdigkeit, Diarrhoe, Juckreiz
<b>Dolutegravir (DTG)*</b>	Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfall

Quelle: AWMF 2013 (14) und \* Fachinformation DTG (sehr häufige Nebenwirkungen) (84)

### Deckung des therapeutischen Bedarfs durch das zu bewertende Arzneimittel

Der klinische Nutzen von Rilpivirin in der zugelassenen Dosierung (25 mg Filmtablette einmal täglich) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten  $\geq 18$  Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml wurde in zwei voneinander unabhängig durchgeführten pivotalen klinischen Studien (ECHO und THRIVE (96, 97)) im Vergleich zum NNRTI Efavirenz (600 mg einmal täglich) bezüglich Verträglichkeit und virologischer Ansprechrate festgestellt. Beide Studien verfolgten das Ziel, die Nichtunterlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz bei der Behandlung antiretroviral nicht vorbehandelter Patienten zu belegen. Rilpivirin und Efavirenz wurden in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir (ECHO) bzw. in einer vom Prüfarzt wählbaren Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir, Abacavir/Lamivudin oder Zidovudin/Lamivudin (THRIVE) angewendet.

In jeder der Studien allein und in der gepoolten Analyse konnte gezeigt werden, dass Rilpivirin eine zum NNRTI Efavirenz vergleichbare Wirksamkeit im Sinne einer virologischen Ansprechrate und Erhöhung der CD4 Zellzahl besitzt (96-98). Virologisches Versagen war in der Zielpopulation bei beiden Wirkstoffen vergleichbar, während die Abbruchrate aus anderen Gründen (einschließlich unerwünschter Ereignisse, wie z. B. Hautausschläge, Schlaflosigkeit, Depression oder Schwindel) für Rilpivirin geringer war.

In der gepoolten Analyse der Daten der pivotalen klinischen Studien nach Woche 48 wurde gezeigt, dass therapiebedingte unerwünschte Ereignisse – unabhängig von der Viruslast – im Rilpivirin-Arm (46,4 %) deutlich weniger häufig auftraten als im Efavirenz-Arm (64,1 %) (98). Die meisten dieser Ereignisse waren mild. Dieser Unterschied in der Häufigkeit therapiebedingter unerwünschter Ereignisse war hauptsächlich durch Ereignisse, die innerhalb der ersten vier Wochen auftraten, bedingt (siehe Abbildung 2) (98).

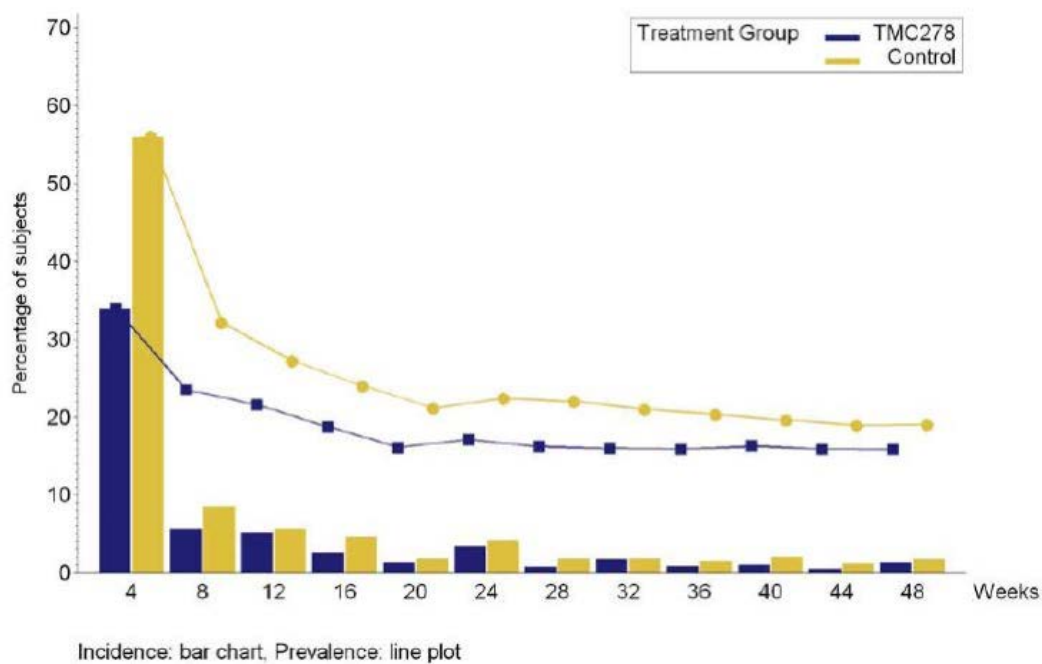


Abbildung 2: Häufigkeit von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen in den pivotalen klinischen Studien ECHO und THRIVE (gepoolte Analyse) innerhalb der ersten 48 Wochen. Quelle: EMA

Am Ende von Woche 4 betrug die Inzidenz von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen ungefähr 35 % im Rilpivirin-Arm und ungefähr 55 % im Efavirenz-Arm und wurde mit fortschreitender Studiendauer geringer. Ein entsprechendes Bild zeigte sich nicht nur für alle, sondern auch für einzelne unerwünschte Ereignisse, wie z. B. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Hautausschläge) oder des Nervensystems (98).

Die häufigsten therapiebedingten unerwünschten Ereignisse betrafen Ereignisse der System-Organklasse Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (19,2 % mit Rilpivirin gegenüber 17,7 % mit Efavirenz). Die nächst-häufig betroffenen System-Organklassen waren neurologische Ereignisse (17,2 % gegenüber 36,7 %), psychiatrische Ereignisse (14,9 % gegenüber 22,7 %) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (7,0 % gegenüber 16,1 %) und wurden deutlich seltener im Rilpivirin-Arm als im Efavirenz-Arm berichtet. Die häufigsten therapiebedingten unerwünschten Ereignisse unter Rilpivirin waren Übelkeit (10,1 % mit Rilpivirin gegenüber 11,3 % mit Efavirenz), Schwindel (8,0 % gegenüber 26,2 %), abnormale Träume (6,3 % gegenüber 9,4 %) und Kopfschmerzen (6,1 % gegenüber 6,2 %). Schwindel und Hautausschläge (2,5 % gegenüber 8,9 %) traten unter Rilpivirin signifikant weniger häufig auf als unter Efavirenz.

Es wurden zusätzlich unerwünschte Ereignisse definiert und in Gruppen zusammengefasst, die bei der Beurteilung des Sicherheitsprofils von NNRTI von speziellem Interesse sind. Haut-Ereignisse (Hautausschläge), neurologische Ereignisse (Kopfschmerzen, Schwindel und Somnolenz) und psychiatrische Ereignisse (Schlaflosigkeit, abnormale Träume und Depression) traten innerhalb der ersten vier Wochen mit erhöhter Häufigkeit auf, wobei die Inzidenzrate unter Rilpivirin geringer war als unter Efavirenz. Die Inzidenzraten wurden mit

zunehmender Studiendauer geringer, blieben aber im Rilpivirin-Arm unter denen im Efavirenz-Arm (siehe auch Abbildung 2). Die bereits zitierte Patientenpräferenzstudie unterstreicht dabei, dass gerade die Vermeidung von Schlafstörungen in den Augen der Patienten eine besonders wichtige Anforderung an eine HIV Therapie ist (78).

Leber-Ereignisse wurden nur selten berichtet und waren in beiden Therapie-Armen ähnlich häufig (5,5 % mit Rilpivirin gegenüber 6,6 % mit Efavirenz); auch hier war die Häufigkeit innerhalb der ersten vier Wochen am größten.

Insgesamt ist die Verträglichkeit von Rilpivirin im Vergleich zu Efavirenz als besser einzuschätzen. Aufgrund seiner vergleichbaren Wirksamkeit im Sinne einer virologischen Ansprechrates und Erhöhung der CD4 Zellzahl und seiner Verträglichkeit wurde Rilpivirin in den USA für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zugelassen.

Die durch eine Behandlung mit ART auftretenden Nebenwirkungen stellen bis heute noch eine hohe Einschränkung der Therapie dar. Die Nebenwirkungen hängen von dem jeweiligen Arzneimittel und der Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ab. Sie unterstreichen den therapeutischen Bedarf nach einer zusätzlichen Behandlungsmöglichkeit mit zumindest vergleichbarer Wirksamkeit und einem guten Verträglichkeitsprofil, auch im Hinblick auf eine Anwendung über einen langen Zeitraum. Das primäre Ziel von neuartigen ART Regimen ist deswegen, die Nebenwirkungen weiter zu reduzieren (48).

Im Vergleich zu den antiretroviral wirksamen Substanzen, die für Erwachsene zugelassen sind, stehen zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen noch immer wenig Arzneimittel zur Verfügung.

Rilpivirin, das ein vergleichsweise gutes Verträglichkeitsprofil gegenüber anderen in der Zielpopulation zur Verfügung stehenden NNRTI aufweist, kann den therapeutischen Bedarf nach einer zusätzlichen Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarer Wirksamkeit, aber einem besseren Verträglichkeitsprofil abdecken.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

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

Eine HIV-Infektion zählt gemäß §7 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) zu den meldepflichtigen Krankheiten. Der Nachweis einer HIV Infektion muss nichtnamentlich direkt an das Robert Koch-Institut (RKI) berichtet werden. Die HIV Meldedaten werden jährlich im Rahmen des Epidemiologischen Bulletins vom RKI zusammengefasst und veröffentlicht (99). Obwohl das RKI in seiner Publikation darauf hinweist, dass aufgrund der möglicherweise langen Zeitdauer von Infektion bis zum HIV-Test die Daten vorsichtig zu interpretieren seien („Die Meldungen über HIV-Neudiagnosen dürfen daher weder mit der HIV-Inzidenz (Anzahl der HIV-Neuinfektionen pro Zeiteinheit) noch mit der HIV Prävalenz (Anzahl der zu einem bestimmten Zeitpunkt bestehenden HIV-Infektionen) gleichgesetzt werden.“), werden die Daten des RKI als aktuellste und valide Datenbasis zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz für Deutschland herangezogen.

Rilpivirin ist nur zur Behandlung von HIV-1 Infektionen zugelassen, daher werden, soweit möglich, Daten bezüglich der Inzidenz und Prävalenz spezifisch für HIV-1 herangezogen.

### **Prävalenz**

Da die neueste Publikation des RKI lediglich Daten von HIV neudiagnostizierten Patienten darstellt, wird für die Abschätzung der Prävalenz auf die Publikation von 2014 zurückgegriffen (Stand Ende 2013) (100). Demnach lebten in Deutschland Ende 2013 ca. 80.000 (Spannweite: 69.000-91.000) Menschen mit HIV/AIDS, darunter 65.000 Männer (Spannweite: 56.000-75.000) und 15.000 Frauen (Spannweite: 12.000-17.000). Die Prävalenz von Kindern, allerdings nur bis zu einem Alter von 15 Jahren, wird mit ca. 200 angegeben. Eine Differenzierung für die Zielpopulation Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren sowie HIV-1 und HIV-2 Infektionen ist in der Publikation nicht dargestellt.

Für die Berechnung der Prävalenz liefert die Datenbank SurvStat<sup>®</sup>RKI 2.0 (101) wichtige Informationen. Die Datenbank wird monatlich (gemäß §7 Abs. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG)) aktualisiert und gibt Daten zu allen meldepflichtigen Erkrankungen, die neu auftreten, wieder. Zu der Erkrankung können Variablen wie die Zeit der Infektion (Diagnosejahr ab 2001), der Ort (bspw. Bundesland), das Geschlecht, das Alter und der Übertragungsweg abgefragt werden.

Um genauere Zahlen bezüglich der Prävalenz für das vorliegende Anwendungsgebiet zu erhalten, wird die Möglichkeit gewählt, aus den Informationen über inzidente Fälle eine Größe für die Prävalenz zu errechnen. Die hier vorliegenden Daten stellen die derzeit bestmögliche Schätzung dar. Aus der Datenbank können für die Erkrankung HIV und die Erregergruppe HIV/HIV-1 Altersgruppierungen in einem 1-Jahresintervall abgefragt werden. Für die Bestimmung der Prävalenz werden ab dem Diagnosejahr 2001 die registrierten Kinder und Jugendlichen, die zum Zeitpunkt 2015 in die Alterskategorie von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren fallen, eingerechnet. Bis zum Abfragedatum 01.12.2015 ergibt sich somit eine Prävalenz von 131 Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren.

In Tabelle 3-9 sind die Abfrageparameter für die Datenbank SurvStat<sup>®</sup>RKI 2.0 zusammenfassend dargestellt, Tabelle 3-1 gibt die Anzahl der HIV Neudiagnosen pro

1-Jahresintervall für die Altersgruppe an. Weiterhin ist in dieser Tabelle die Berechnung der Prävalenz der Jugendlichen  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren enthalten. Die grau markierten Felder geben die Anzahl der HIV Neudiagnosen für diejenigen Kinder und Jugendliche an, die zum Zeitpunkt 2015 in das Alter der Zielpopulation von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren fallen.

Tabelle 3-9: Abfrageparameter für die Datenbank SurvStat<sup>®</sup> RKI 2.0 (101)

Abfragezeitpunkt	01.12.2015
Sprache	Deutsch
Meldeweg	Nichtnamentlich direkt an das RKI
Filtereinstellungen	<b>Krankheit</b> HIV Infektion <b>Erreger / Krankheitsform</b> HIV/HIV-1 <b>Diagnosejahr</b> 2001 bis 2015
Zeilenmerkmal	Altersgruppierung: 1-Jahresintervall
Spaltenmerkmal	Diagnosejahr
Anzeigeoptionen	Leere Zeilen und Spalten anzeigen: Nein Summenzeile und -spalte anzeigen: Nein Inzidenz anstatt Anzahl anzeigen: Nein
Datenstand	Jüngst publizierter



Tabelle 3-10: Abfrageergebnisse – HIV-1 Neudiagnosen seit 2001 und Berechnung der Prävalenz für Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren für das Jahr 2015

Altersgruppierung	Diagnosejahr														
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
A00..00	6	10	9	7	10	10	7	5	2	7	3	6	3	6	3
A01..01	2	2	1	2	4	2	2	6		1		1	3		1
A02..02	2	1	1	3	5	2	4	1	1	2	1	3	1	2	3
A03..03	1	2	3	2	4		2					1	5	2	1
A04..04		2		1	1	3	2			2	1	2		1	
A05..05	1	3					2	2	1	2	1	1		4	
A06..06	1		2	1			3		1		1	2	1	2	1
A07..07		1		2	2		1		1	2	1	1	1	1	
A08..08		1	1			3	1	3	1		1		1	1	1
A09..09		1				1	2			1	1	1		1	1
A10..10			1				1					1		1	
A11..11				2		2			1	1			2	1	
A12..12				1	1			2			2	1		1	
A13..13	1	1						1		1	1		1	1	
A14..14	2	1	5	1					1	2	2	1	2	4	1
A15..15		2	1	5	1		1				2	1		1	4
A16..16	6	3	4	8	7	5	2	1	3	3	4	3	3	3	2
A17..17	10	7	9	10	13	6	3	6	1	8	10	6	12	8	6
Summe (graue Kästen)	11	17	14	9	12	6	11	5	4	4	5	4	5	11	13
Summe gesamt 131															

## Inzidenz

Für die Zielpopulation, Kinder und Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren, ergibt sich aus der Abfrage der Datenbank SurvStat<sup>®</sup>RKI 2.0 (siehe Tabelle 3-10) für das Jahr 2015 eine Inzidenz von  $n = 13$ .

Es gilt zu berücksichtigen, dass im Melderegister nur diejenigen Fälle erfasst werden können, die im medizinischen Versorgungssystem erkannt und gemeldet werden. Werden HIV Infektionen nicht erkannt oder eine Diagnose nicht bzw. erst zu einem späteren Zeitpunkt gemeldet, können die Fälle nicht durch das RKI registriert und dokumentiert werden (101). Demzufolge können die Angaben des Melderegisters die Inzidenz systematisch unterschätzen. Da nicht-diagnostizierte Fälle auch nicht therapiert werden können, hat eine Unterschätzung der Inzidenz jedoch keine Unterschätzung der Therapiekosten zur Folge.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu*

*erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Prävalenz**

Aus den jährlichen Berichten des RKI zu HIV Infektionen und AIDS Erkrankungen in Deutschland sind Personenzahlen zu entnehmen, die im jeweiligen Jahr mit HIV/AIDS leben. Dabei werden Angaben zur Anzahl von Kindern unter 15 Jahren gemacht. Für das Jahr 2007 wird eine Prävalenz für Kinder von ca. 350 angegeben (102). Für die Jahre danach bis zum Jahr 2013 werden jeweils ca. 200 angegeben (100, 103-107). Demnach ist für die Prävalenz der HIV Infektionen bei Kindern bis 15 Jahren eine gleichbleibende Tendenz abzuleiten. Anzunehmen ist jedoch, dass sich für die Zielpopulation Kinder und Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre, die im Gegensatz zur Darstellung des RKI auch Jugendliche von über 15 Jahren und bis einschließlich 17 Jahren umfasst, eine höhere Anzahl ergibt, da die HIV Neuinfektionen bei den 17-Jährigen im Vergleich zu den Altersklassen darunter ansteigen (siehe Tabelle 3-10).

Insgesamt kann aus den vorliegenden Daten keine Trendänderung für die nächsten fünf Jahre bezüglich der Prävalenz der HIV-1 Infektionen für die Zielpopulation abgeleitet werden.

### **Inzidenz**

Gegenüber dem Jahr 2013 verzeichnete das RKI 2014 einen Anstieg der HIV Neudiagnosen um 6 %. (2013: n = 3.288; 2014: n = 3.525). Insgesamt ist ein Anstieg der HIV Neudiagnosen seit 2011 zu beobachten (99). Eine gesonderte Zahl für die Inzidenz bei Kindern wird in diesem Bericht nicht aufgeführt.

In Tabelle 3-10 sind die jeweiligen HIV Neudiagnosen über die Jahre 2001 bis 2015 dargestellt. Die Jahre 2014 und 2015 weisen eine Erhöhung der neu diagnostizierten Fälle auf, die unterschiedliche Altersgruppen betrifft. Von einer grundsätzlichen Trendänderung kann nicht ausgegangen werden, da sich gemäß der geringen jährlich gemeldeten Anzahl an HIV Neudiagnosen in dieser Altersgruppe große Spannweiten ergeben. Daher wird angenommen, dass die Anzahl der Patienten mit einer HIV Neudiagnose in der Altersklasse der  $\geq 12$  bis  $< 18$ -Jährigen auch in den nächsten 5 Jahren konstant bleiben wird.

#### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Rilpivirin	13-131	11-114

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

Um den Anteil an GKV-Patienten in der Zielpopulation zu ermitteln, wurde der Anteil GKV-Versicherter an der deutschen Gesamtbevölkerung errechnet. Als Basis liegt hierzu das Ergebnis eines Zensus aus dem Jahr 2011 vor, der eine Bevölkerungszahl in Deutschland von 80,2 Mio. ergeben hat. Derzeit liegen keine aktuelleren Zahlen eines neueren gesamtdeutschen Zensus vor, so dass dieselbe Anzahl an Personen auch für das Jahr 2015 angenommen wird.

Die Anzahl gesetzlich Versicherter wird für 2015 mit 69.704.000 Versicherten angegeben (Bundesministerium für Gesundheit 2015). Hieraus ergibt sich ein geschätzter GKV-Anteil in Höhe von  $69,7 \text{ Mio.} / 80,2 \text{ Mio.} = 87 \%$ .

Zur Berechnung der Zielpopulation für die Behandlung von Rilpivirin in der Indikation Infektion mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren werden die Inzidenzen der HIV-1 Neuinfektionen aus den abgefragten Daten des Melderegisters zugrunde gelegt (Tabelle 3-10 und (101)). Für das Jahr 2015 beträgt die Inzidenz der HIV-1 Neuinfektionen  $n = 13$ . Da diese Zahl als unterschätzt anzunehmen ist, da der Meldezeitpunkt der HIV Infektion nicht unbedingt mit dem Zeitpunkt der Infektion gleichzusetzen ist, dient diese Anzahl als unterste Grenze der Spanne. Als oberste Grenze wird die Gesamtzahl der HIV-1 Neuinfektionen seit dem Jahr 2001 in den Altersklassen der Zielpopulation von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren verwendet ( $n=131$ ).

Diese Anzahl wird als überschätzt angenommen, da anzunehmen ist, dass die Kinder und Jugendlichen, die in diese Anzahl einfließen, sich bereits in Therapie befinden, da diese kontinuierlich seit dem Jahr 2001 gemeldet wurden. Das Kriterium der Therapienaivität ist somit für einen großen Teil der Patienten auszuschließen. Allerdings liegen keine weiteren gesicherten Daten vor, die eine Prävalenz der Zielpopulation wiedergeben könnten, sodass auf diese hohe Anzahl als oberste Grenze der Spanne zurückgegriffen wird.

Unter der Annahme des Versicherungsstatus mit einem Anteil von 87 % Versicherten in der GKV an der bundesdeutschen Gesamtbevölkerung ergibt sich daher aus denen im obigen Abschnitt dargelegten Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz eine Spanne von 11 bis 114 Patienten für die Zielpopulation.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Rilpivirin	Therapienaive Kinder und Jugendliche von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren	Nicht quantifizierbar	11-114

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in der GKV leitet sich maßgeblich von den Angaben des Melderegisters des RKI ab. In der Altersgruppe von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren wurden dem RKI im Jahr 2015 13 Fälle gemeldet. Diese Zahl wird als Unterschätzung gesehen, da der Meldezeitpunkt der HIV Infektion nicht unbedingt mit dem Zeitpunkt der Infektion gleichzusetzen ist und die Wahrscheinlichkeit bestünde, dass ein geringer Anteil der HIV Infizierten entweder keine gesicherte Diagnose erhalten hat oder die Diagnosen nicht an das RKI weitergeleitet wurde. Das erweiterte Anwendungsgebiet grenzt die Population auf antiretroviral nicht vorbehandelte Kinder und Jugendliche ein. Die Annahme, dass gemeldete

Fälle an HIV Infektionen aus den Jahren vor 2015 dieses Kriterium nicht mehr erfüllen, kann nicht sicher belegt werden. Daher wird die obere Grenze mit der Prävalenz der HIV Infektion, gebildet aus den Inzidenzen ab dem Jahr 2001, gesetzt. Mit dieser Zahl wird die Anzahl der Patienten zwar überschätzt, dies ist aber gleichzeitig eine absolute Höchstgrenze.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

### **Krankheitsbild, therapeutischer Bedarf**

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien für das erweiterte Anwendungsgebiet und durch orientierende Literaturrecherchen identifizierter Primär- und Sekundärliteratur entnommen.

### **Prävalenz, Inzidenz, Patientenpopulation**

In einer Handrecherche wurden online relevante Webseiten wie die des RKI, der WHO, des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) nach Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der HIV Infektionen bei Kindern und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren durchsucht. Von der Webseite des Statistischen Bundesamtes wurde die Anzahl der Bevölkerung gemäß den veröffentlichten Daten des Zensus 2011 entnommen.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen*

*allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-71. Epub 1983/05/20.
2. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):865-7. Epub 1983/05/20.
3. Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986;233(4761):343-6. Epub 1986/07/18.
4. Clavel F, Guyader M, Guetard D, Salle M, Montagnier L, Alizon M. Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature*. 1986;324(6098):691-5. Epub 1986/12/18.
5. Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, Schmitt JM, Carey K, Koziol DE, et al. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med*. 1990;113(10):740-6. Epub 1990/11/15.
6. Rockstroh JK, Ewig S, Bauer T, Luchters G, Oldenburg J, Bailly E, et al. Male-to-female transmission of HIV in a cohort of hemophiliacs--frequency, risk factors and effect of sexual counseling. *Infection*. 1995;23(1):29-32. Epub 1995/01/01.
7. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol*. 1999;150(3):306-11. Epub 1999/08/03.
8. Brown LK, Lourie KJ, Pao M. Children and adolescents living with HIV and AIDS: a review. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2000;41(1):81-96. Epub 2000/04/14.
9. Siberry GK. Preventing and managing HIV infection in infants, children, and adolescents in the United States. *Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics*. 2014;35(7):268-86. Epub 2014/07/06.
10. Gaur AH, Dominguez KL, Kalish ML, Rivera-Hernandez D, Donohoe M, Brooks JT, et al. Practice of feeding pre-masticated food to infants: a potential risk factor for HIV transmission. *Pediatrics*. 2009;124(2):658-66. Epub 2009/07/22.
11. Hoffmann C, Rockstroh JK, editors. HIV 2010. [www.hivbuch.de](http://www.hivbuch.de): Medizin Fokus Verlag; 2010.
12. Sabin CA, Devereux H, Phillips AN, Hill A, Janossy G, Lee CA, et al. Course of viral load throughout HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23(2):172-7. Epub 2000/03/29.
13. Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*. 1996;272(5265):1167-70. Epub 1996/05/24.
14. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. AWMF Register Nr.: 048-011. Version 03\_2013 vom 17.03.2013.

15. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet*. 2003;362(9396):1605-11. Epub 2003/11/25.
16. Migueles SA, Connors M. Long-term nonprogressive disease among untreated HIV-infected individuals: clinical implications of understanding immune control of HIV. *Jama*. 2010;304(2):194-201. Epub 2010/07/16.
17. Lawn SD. AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. *J Infect*. 2004;48(1):1-12. Epub 2003/12/12.
18. Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo JM, Lubega R, Whitworth JA. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? *Aids*. 2002;16(4):597-603. Epub 2002/03/02.
19. Clark SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson JL, Veldkamp PJ, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 1991;324(14):954-60. Epub 1991/04/04.
20. Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, Colfax G, Holmberg SD, Buchbinder SP. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis*. 1999;179(3):717-20. Epub 1999/02/10.
21. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9327):119-29. Epub 2002/07/20.
22. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998;352(9142):1725-30. Epub 1998/12/16.
23. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-60. Epub 1998/03/27.
24. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994;43(No. RR-12). <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr4312.pdf> [eingesehen 13.10.2015]. 1994
25. O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, Eyster E, Hilgartner MW, Cohen AR, et al. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Jama*. 1996;276(2):105-10. Epub 1996/07/10.
26. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1998;339(1):33-9. Epub 1998/07/02.
27. Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*. 1996;125(4):257-64. Epub 1996/08/15.
28. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*. 1985;1(8428):537-40. Epub 1985/03/09.
29. Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*. 1989;338(6212):251-3. Epub 1989/03/16.
30. Pantaleo G, Fauci AS. Tracking HIV during disease progression. *Curr Opin Immunol*. 1994;6(4):600-4. Epub 1994/08/01.
31. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 1995;373(6510):123-6. Epub 1995/01/12.

32. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*. 1996;271(5255):1582-6. Epub 1996/03/15.
33. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*. 1995;373(6510):117-22. Epub 1995/01/12.
34. Gruters RA, Terpstra FG, De Jong R, Van Noesel CJ, Van Lier RA, Miedema F. Selective loss of T cell functions in different stages of HIV infection. Early loss of anti-CD3-induced T cell proliferation followed by decreased anti-CD3-induced cytotoxic T lymphocyte generation in AIDS-related complex and AIDS. *Eur J Immunol*. 1990;20(5):1039-44. Epub 1990/05/01.
35. Hazenberg MD, Hamann D, Schuitemaker H, Miedema F. T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. *Nat Immunol*. 2000;1(4):285-9. Epub 2001/03/23.
36. Cozzi Lepri A, Sabin CA, Phillips AN, Lee CA, Pezzotti P, Rezza G. The rate of CD4 decline as a determinant of progression to AIDS independent of the most recent CD4 count. The Italian Seroconversion Study. *Epidemiology and Infection*. 1998;12(2):369-76.
37. Phillips A, Pezzotti P. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era. *Aids*. 2004;18(1):51-8. Epub 2004/04/20.
38. Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet*. 2000;355(9210):1131-7. Epub 2000/05/03.
39. Pezzotti P, Phillips AN, Dorrucchi M. Age speeds onset of AIDS following HIV infection. *Nurs Times*. 1996;92(38):12. Epub 1996/09/18.
40. Pezzotti P, Phillips AN, Dorrucchi M, Lepri AC, Galai N, Vlahov D, et al. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. HIV Italian Seroconversion Study Group. *Bmj*. 1996;313(7057):583-6. Epub 1996/09/07.
41. Rosenberg PS, Goedert JJ, Biggar RJ. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. Multicenter Hemophilia Cohort Study and the International Registry of Seroconverters. *Aids*. 1994;8(6):803-10. Epub 1994/06/01.
42. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 1.0 vom 13.5.2014.
43. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf> [abgerufen am 20.11.2015].
44. Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ, Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31(1):11-9. Epub 2002/09/28.
45. Donnelly CA, Bartley LM, Ghani AC, Le Fevre AM, Kwong GP, Cowling BJ, et al. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. *HIV Med*. 2005;6(3):170-8. Epub 2005/05/07.



46. Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis.* 1999;180(3):666-72. Epub 1999/08/07.
47. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med.* 2001;344(10):720-5. Epub 2001/03/10.
48. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, et al. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med.* 2015/02/05 ed2015.
49. Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med.* 1995;122(8):573-9. Epub 1995/04/15.
50. Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med.* 1997;126(12):929-38. Epub 1997/06/15.
51. O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, Simberkoff MS, Hamilton JD. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. VA Cooperative Study Group on AIDS. *Ann Intern Med.* 1997;126(12):939-45. Epub 1997/06/15.
52. Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet.* 1997;349(9063):1413-21. Epub 1997/05/17.
53. European Medicines A. Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. EMEA/CPMP/EWP/633/02. Revision 2. 2008.
54. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements — Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. 2002.
55. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet.* 2008;372(9635):293-9. Epub 2008/07/29.
56. Wainberg MA, Jeang KT. 25 years of HIV-1 research - progress and perspectives. *BMC Med.* 2008;6:31. Epub 2008/11/04.
57. Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet.* 2010;376(9734):49-62. Epub 2010/07/09.
58. Lohse N, Hansen AB, Gerstoft J, Obel N. Improved survival in HIV-infected persons: consequences and perspectives. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(3):461-3. Epub 2007/07/05.
59. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):87-95. Epub 2007/01/18.
60. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren J, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *Aids.* 2011. Epub 2011/11/18.
61. Schrijvers R, Desimie BA, Debyser Z. Rilpivirine: a step forward in tailored HIV treatment. *Lancet.* 2011;378(9787):201-3. Epub 2011/07/19.

62. Garcia F, de Lazzari E, Plana M, Castro P, Mestre G, Nomdedeu M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(2):702-13. Epub 2004/05/29.
63. Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *Aids*. 1999;13(7):797-804. Epub 1999/06/05.
64. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, 3rd, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med*. 1999;341(6):385-93. Epub 1999/08/05.
65. Dieffenbach CW, Fauci AS. Universal voluntary testing and treatment for prevention of HIV transmission. *Jama*. 2009;301(22):2380-2. Epub 2009/06/11.
66. Montaner JS, Hogg R, Wood E, Kerr T, Tyndall M, Levy AR, et al. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet*. 2006;368(9534):531-6. Epub 2006/08/08.
67. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(13):921-9. Epub 2000/03/30.
68. Wood E, Kerr T, Marshall BD, Li K, Zhang R, Hogg RS, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *Bmj*. 2009;338:b1649. Epub 2009/05/02.
69. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998;177(1):40-7. Epub 1998/01/07.
70. Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, Neau D, Mercie P, Dabis F, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *Aids*. 2000;14(8):971-8. Epub 2000/06/15.
71. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Sustiva (Efavirenz). 2015.
72. Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb DM, 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. *The Lancet Infectious diseases*. 2011;11(4):273-83. Epub 2011/02/04.
73. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(9):795-807.
74. Marcus U, Starker A. HIV und AIDS. Berlin: Robert Koch Institut; 2006.
75. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis*. 2003;37(8):1112-8. Epub 2003/10/03.
76. Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(3):808-16. Epub 2004/06/24.
77. Mühlbacher AC, Stoll M, Biteeva I, Ranneberg B, Nübling M. Discrete Choice Experiments in HIV/AIDS treatment: Expert Judgement in comparison to patient preferences. International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) 14th Annual European Congress; 05.-08.11.2011; Madrid. A 3.22011. p. PIN90.

78. Beusterien KM, Dziekan K, Flood E, Harding G, Jordan JC. Understanding patient preferences for HIV medications using adaptive conjoint analysis: feasibility assessment. *Value Health*. 2005;8(4):453-61. Epub 2005/08/11.
79. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 1998;47(RR-4):1-43. Epub 1998/05/08.
80. Sharland M, di Zub GC, Ramos JT, Blanche S, Gibb DM. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV infection. *Pediatric European Network for Treatment of AIDS. HIV Med*. 2002;3(3):215-26. Epub 2002/07/26.
81. Giaquinto C, Morelli E, Fregonese F, Rampon O, Penazzato M, de Rossi A, et al. Current and future antiretroviral treatment options in paediatric HIV infection. *Clinical drug investigation*. 2008;28(6):375-97. Epub 2008/05/16.
82. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Viramune ( Nevirapin). 2014.
83. Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Isentress ( Raltegravir). 2014.
84. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Tivicay (Dolutegravir) 2015.
85. KompNet HIV-AIDS Bilanz Juni 2008 - Kompetenznetzwerk HIV/AIDS. 2008(07.11.2011).
86. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trearichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients. *HIV Med*. 2010;11(2):104-13. Epub 2009/09/08.
87. abbvie. Fachinformation Kaletra (Lopinavir). 2015.
88. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Aptivus ( Tipranavir). 2014:1-21.
89. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Reyataz (Atazanavir). 2015.
90. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista ( Darunavir). 2014.
91. Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation Crixivan (Indinavir). 2014.
92. Roche Pharma. Fachinformation Viracept (Nelfinavir). 2012.
93. Roche Pharma. Fachinformation Invirase (Saquinavir). 2014.
94. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir ( Fosamprenavir ). 2015.
95. Abbott Laboratories L. SmPC Ritonavir (Norvir). 2006.
96. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9787):229-37. Epub 2011/07/19.
97. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9787):238-46. Epub 2011/07/19.
98. European Medicines Agency. Assessment report. Edurant. Procedure No. EMEA/H/C/002264. 2011.
99. Robert Koch Institut. *Epidemiologisches Bulletin*. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. HIV-Diagnosen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Bericht zur Entwicklung im Jahr 2014 aus dem Robert Koch-Institut. 6. Juli 2015 / Nr. 27. 2015.

100. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Schätzung der Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland (Stand: Ende 2013. 3. November 2014 / Nr. 44. 2014.
101. Robert Koch Institut. SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 01.12.2015.
102. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Zum Welt-Aids Tag 2007. 23. November 2007 / .
103. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Zum Welt-Aids Tag 2008. 21. November 2008 / Nr. 47. 2008.
104. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Zum Welt-Aids Tag 2009 30. November 2009 / Nr. 48. 2009.
105. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Zum Welt Aids Tag. 22. November 2010 / Nr. 46. 2010.
106. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Zum Welt-Aids Tag. 21. November 2011 / Nr. 46. 2011.
107. Robert Koch Institut. Epidemiologisches Bulletin. Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionskrankheiten und Public Health. Zum Welt-Aids Tag. 26. November 2012 / Nr. 47. 2012.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive Kinder und Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahren	25 mg (1x täglich 1 Filmtablette)	kontinuierlich	365
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kinder und Jugendliche mit ≥ 40 kg Körpergewicht	600 mg (1x täglich 1 Filmtablette)	kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist bereits für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml zugelassen (1). Diese Indikation basiert auf Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen zu Woche 48 aus zwei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien bei nicht vorbehandelten Patienten und Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen zu Woche 96 aus einer Phase-IIb-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten (2). Die empfohlene Dosierung von Rilpivirin ist eine 25 mg Filmtablette einmal täglich. Rilpivirin muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden (1).

Die Indikationserweiterung für Jugendliche von  $\geq 12$  bis < 18 Jahren bringt keine Änderung für die empfohlene Dosierung mit sich (3).

Efavirenz ist zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung von HIV-1 infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren angezeigt. Bei Erwachsenen und Jugendlichen über 40 kg Körpergewicht beträgt die empfohlene Dosis für Efavirenz in Kombination mit NRTI mit oder ohne PI einmal täglich oral 600 mg. Efavirenz Filmtabletten sind für Kinder unter 40 kg Körpergewicht nicht geeignet. Es wird empfohlen, dass Efavirenz auf nüchternen Magen eingenommen wird. Erhöhte Efavirenz-Konzentrationen, die nach der Einnahme von Efavirenz mit dem Essen beobachtet wurden, können zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen. Zur Verbesserung der Verträglichkeit hinsichtlich ZNS-Nebenwirkungen wird die Einnahme der Dosis vor dem Schlafengehen empfohlen (4).

Sowohl Rilpivirin als auch Efavirenz müssen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden. Auf eine kontinuierliche Einnahme sollte generell bei allen antiviralen Therapien bestanden werden und bei Bedarf sollten Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz eingeleitet werden (3, 4).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungsmodus</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive Kinder und Jugendliche von ≥ 12 bis < 18 Jahren	kontinuierlich	365
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kinder und Jugendliche mit ≥ 40 kg Körpergewicht	kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive Kinder und Jugendliche von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren	365	25 mg	0,025 g DDD * 365 Tage = 9,125 g pro Jahr
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kinder und Jugendliche mit $\geq 40$ kg Körpergewicht	365	600 mg	0,6 g DDD * 365 Tage = 219 g pro Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die DDD-Angaben für Rilpivirin (ATC-Code: J05AG05) und Efavirenz (ATC-Code: J05AG03) wurden der aktuellen amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015, herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), entnommen (5). Die Angaben entsprechen der Dosierungsempfehlung der jeweiligen Fachinformationen (1, 4). Die Indikationserweiterung für Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren bringt keine Änderung für die empfohlene Dosierung mit sich (3).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt für Rilpivirin mit einer DDD von 0,025 g, 9,125 g pro Jahr, für Efavirenz mit einer DDD von 0,6 g, 219 g pro Jahr.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel



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

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Stand 01.12.2015)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	30 Stück EDURANT, 25 mg Filmtabletten 422,35 €	420,58 € (14,02 €/Tablette bzw. 14,02 €/Tag)
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	90 Stück Efavirenz Hexal, 600mg Filmtabletten 679,89 €	646,38 €€ (7,18 €/Tablette bzw. 7,18 €/Tag)
<b>Backbone Therapie</b>		
Abacavir/ Lamivudin KIVEXA	30 Stück KIVEXA, 600mg/300mg Filmtabletten 698,36 €	658,53 € (21,95 €/Tablette bzw. 21,95 €/Tag)
Lamivudin/ Zidovudin COMBIVIR	60 Stück COMBIVIR, 150mg/300mg Filmtabletten 437,90 €	412,49 € (6,87 €/Tablette bzw. 6,87 €/Tag)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Auf Basis der ab 01.01.2012 gültigen Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) setzen sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte für die EDURANT 25 mg Filmtabletten (30 Stück/Packung) zum Stichtag 01.12.2015 wie folgt zusammen:

Der Apothekenabgabepreis inklusive Mehrwertsteuer (AVP-B) beläuft sich auf 422,35 € pro Packung und ergibt sich wie folgt:

- Apothekeneinkaufspreis (AEP) = Herstellerabgabepreis (ApU; 325,37 EURO) + 3,15 % Großhandelszuschlag (10,25 EURO) + Festzuschlag (0,70 EURO) = 336,32 EURO

- Apothekenabgabepreis (netto) (Netto-AVP) = AEP (336,32 EURO) + 3 % Apothekenzuschlag (10,09 EURO) + fixer Apothekenzuschlag (8,35 EURO) + Notdienstzuschlag (0,16 EURO) = 354,92 EURO
- Apothekenabgabepreis (brutto) (Brutto-AVP) = AVP-N (354,92 EURO) + 19 % Mehrwertsteuer (67,43 EURO) = 422,35 EURO

Gemäß Lauer Taxe beläuft sich der Brutto-AVP für Efavirenz HEXAL, 90 Stück 600 mg Filmtabletten (N3, wirtschaftlichste Packung) auf 679,89 EURO, der ApU auf 529,07 EURO.

Gemäß Lauer Taxe beläuft sich der Brutto-AVP für KIVEXA, 30 Stück 600 mg/300 mg Filmtabletten (N3, wirtschaftlichste Packung) auf 689,36 EURO, der ApU auf 543,67 EURO.

Gemäß Lauer Taxe beläuft sich der Brutto-AVP für COMBIVIR, 60 Stück 150 mg/300 mg Filmtabletten (N2, wirtschaftlichste Packung) auf 437,90 EURO, der ApU auf 337,66 EURO.

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich mit folgenden Gleichungen:

EDURANT

$$422,35 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = \mathbf{420,58 \text{ €}}$$

Efavirenz Hexal

$$679,89 \text{ €} - 31,74 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = \mathbf{646,38 \text{ €}}$$

Backbone Therapie KIVEXA

$$698,36 \text{ €} - 38,06 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = \mathbf{658,53 \text{ €}}$$

Backbone Therapie COMBIVIR

$$437,90 \text{ €} - 23,64 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = \mathbf{412,49 \text{ €}}$$

Die Kosten für die Backbone Therapie werden vollständigshalber mit angegeben. Für den Vergleich der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie spielen sie keine Rolle, da es sich bei beiden Arzneimitteln um NNRTI handelt, für die jeweils die Kombination mit zwei NRTI empfohlen wird (6).

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

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.</b>	<b>Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr</b>
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive Kinder und Jugendliche von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren	keine	0	0
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kinder und Jugendliche mit $\geq 40$ kg Körpergewicht	keine	0	0

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Gemäß den Fachinformationen von Rilpivirin und Efavirenz sind keine regelhaften zusätzlichen Untersuchungen oder Behandlungen vorgesehen. Bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung, wie beispielsweise ein genotypischer Resistenztest zur Bestimmung der antiretroviralen Medikation, bestehen keine Unterschiede. Auch aus den

Empfehlungen der Leitlinie zur ART bei Kindern und Jugendlichen ergeben sich keine Hinweise auf unterschiedliche zusätzlich erforderliche Behandlungen (6).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
keine	0

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

Es sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig.

*Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-12 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive Kinder und Jugendliche von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren	keine	0	0
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kinder und Jugendliche mit $\geq 40$ kg Körpergewicht	keine	0	0

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive Kinder und Jugendliche von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren	5.117,06 €	56.288 € 583.345 €
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kinder und Jugendliche mit $\geq 40$ kg Körpergewicht	2.621,43 €	28.836 € 298.843 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Das erweiterte Anwendungsgebiet für Rilpivirin, therapienaive Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren, ist ebenso wie das bereits bestehende Anwendungsgebiet bezüglich Erwachsener HIV Patienten darauf beschränkt, dass es nur für Patienten gilt, die eine Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen.

Die Einschränkung der Population auf Patienten mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml ist darauf zurückzuführen, dass ein Vergleich der Ergebnisse bezüglich der Baseline-Viruslast einen Vorteil für Patienten zeigte, die eine Baseline-Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml aufwiesen gegenüber Patienten, die eine Baseline-Viruslast von  $> 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml hatten.

Als Basis der Literaturrecherche wurden die Literaturstellen verwendet, die im Nutzendossier zu Rilpivirin 2012-01-15-D-027 verwendet wurden (7). Neuere Studien konnten in einer aktuellen Nachrecherche zum Stichtag 10.11.2015 nicht identifiziert werden.

Zur Abschätzung wie hoch der Anteil an Patienten ist, die zu Behandlungsbeginn eine Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml aufweisen, konnten keine Studien identifiziert werden, die eine Ableitung des Anteils für die Zielpopulation therapie-naive Kinder und Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren zulassen. Die Überprüfung der bestehenden HIV/AIDS Kohorten hinsichtlich des Alters der eingeschlossenen Patienten ergab, dass entweder nur Erwachsene bzw. Personen ab 16 Jahren eingeschlossen wurden (Klinische Surveillance der HIV-Krankheit (ClinSurv HIV), Swiss Kohorte, UK Collaborative HIV Cohort (CHIC)) oder der Anteil der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen gering war und Ergebnisse für diese Alterskategorie nicht dargestellt wurden (ART Cohort Collaboration, French Hospital Database (FHDH), EuroSIDA Kohorte, Nationale HIV-Kohorte (KompNet HIV/AIDS)). Der Anteil wird deshalb unter Verwendung von Studien abgeleitet, die nur Erwachsene oder alle HIV Patienten ohne Berücksichtigung des Alters eingeschlossen haben.

Gemäß der Studien von Philips et al. 2001, Egger et al. 2002 und Easterbrook et al. 2008 liegt der Anteil der Patienten mit ART-Initialtherapie mit einer Viruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml bei 50 %, 53 % bzw. 56 %. Wie das IQWiG in der Nutzenbewertung 2012-01-15-D-027 zu Rilpivirin angemerkt hat (8-10), sind die Daten mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Da es sich bei den erwähnten Studien um Studien aus England, bzw. um eine Kohortenstudie aus Europa und Nordamerika handelt, muss eine Übertragbarkeit der Daten auf den deutschen Versorgungskontext dargelegt werden. Zur konservativen Abschätzung des Anteils der Kinder und Jugendlichen von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren mit einer Viruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml wird der niedrigste Wert in den Studien, 50 %, verwendet

Für den Versorgungsanteil müssten diejenigen Patienten identifiziert und ausgeschlossen werden, die Rilpivirin aufgrund von Gegenanzeigen nicht erhalten dürfen. Dabei handelt es sich gemäß Fachinformation um Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh Klasse, Patienten mit Epilepsie, Tuberkulose Refluxösophagitis/symptomatischer Refluxerkrankung oder Duodenalulkus (1). Für die Zielpopulation Kinder und Jugendliche von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren liegen für diese Erkrankungen nur geringe Prävalenzen vor, sodass sich daraus vernachlässigbare Anteile im Versorgungskontext ergeben, und sie nicht von der Gesamtzahl abgezogen werden.

Aufgrund von Primärresistenzen scheiden bei erwachsenen Patienten zwischen 10 % (Schmidt et al. 2014) und 14 % (Oette et al. 2004) für eine leitlinienkonforme

Kombinationstherapie aus NNRTI und zwei NRTI aus (11, 12). Angaben zu Resistenzen speziell für Jugendliche im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren konnten in einer Literaturrecherche nicht gefunden werden. Für die weiteren Annahmen zum Versorgungsanteil wurde daher mit dem Median von 10 % aus den Angaben in der nachfolgend aufgeführten Tabelle gerechnet.

Tabelle 3-21: Ergebnisse der Literaturrecherche zum Anteil von Resistenzen bei Initialtherapie

Quelle	Land	Studiendesign	Patienten mit Daten zu Resistenzen (n)	Berichtszeitraum	Anzahl Patienten mit Initialtherapie und Resistenz zu NNRTI oder NRTI bei Therapiebeginn (%)
Oette et al. 2004	Deutschland	Prospektive multizentrische Studie	143/184	2001-2005	NNRTI: 4/143 (2,8 %) NRTI: 15/143 (10,5 %) Gesamt: 20/143 (14 %)
Wensing et al. 2005	Europa	Prospektive multizentrische Studie	230/2208	1996-2002	NNRTI: 165/2208 (7,4 %) NRTI: 65/230 (3 %) Gesamt: 230/2208 (10,4 %)
Bartmeyer et al. 2010	Deutschland	Prospektive multizentrische Kohortenstudie	158/1276	1996-2007	NNRTI: 45/1276 (3,5 %) NRTI: 96/1276 (7,5 %) Gesamt: 158/1276 (11%)
Schmidt et al. 2014	Deutschland	Prospektive ClinSurv-HIV Kohortenstudie	1950/9528	2001-2011	NNRTI: 56/1950 (3 %) NRTI: 128/1950 (7 %) Gesamt: 184/1950 (10 %)

Gemäß den Empfehlungen der deutschen Leitlinie können sowohl PI basierte, als auch NNRTI basierte Kombinationstherapien gleichberechtigt zur Erstlinien-Behandlung bei HIV eingesetzt werden (6, 13). Eine Studie aus Deutschland, welche die direkten Arzneimittelkosten der HIV Therapie in einer großen Kohorte mit mehr als 10.000 Patienten untersuchte (German HIV ClinSurv Cohort), berichtet von einem Anteil von  $< 40$  % NNRTI basierten Kombinationstherapien in der Erstlinien-Behandlung in den Jahren 2006 bis 2013 (14, 15).

Als weitere Datenquelle zur Abschätzung von Versorgungsanteilen ist eine Analyse der Abrechnungsdaten von sieben deutschen Krankenkassen mit insgesamt etwa 4 Mio. Versicherten über die Jahre 2009-2012 von Mahlich et al. geeignet. Hierin wird ein Anteil von ca. 32 % NNRTI basierten Therapien ausgewiesen (16).

Tomeczkowski et al. untersuchten in einer Arbeit aus dem Jahr 2014 die Häufigkeiten von ART in Deutschland in den Jahren 2008 bis 2010 (17). Als Basis hierfür diente eine Analyse von Abrechnungsdaten mehrerer Betriebskrankenkassen mit rund 4 Mio. Versicherten. Eine Aktualisierung dieser, der Publikation zugrunde liegenden Analyse mit erweiterten Daten bis 2013 (sgh-Consulting 2014 (18)), gibt Informationen über die Behandlung von HIV-Infizierten in diesem Zeitraum. Insgesamt wurden von den rund 4 Mio. Versicherten im Beobachtungszeitraum von 5 Jahren 441 therapie-naive Patienten auf eine Therapie eingestellt. 141 Patienten davon erhielten eine NNRTI-basierte Therapie. Dies entspricht in dem untersuchten Kollektiv einem Anteil von 32 % und ist damit vergleichbar mit den bereits genannten Quellen.

Eine Aufteilung der Daten von sgh-Consulting in die für dieses Anwendungsgebiet relevanten Altersgruppen ergibt folgende Größen: Altersgruppe 6-12-jährige: 1,25 % aller neu mit NNRTI-basierter Therapie eingestellt, Altersgruppe 13-17-jährige: 0 % . In absoluten Zahlen sind dies für die 6-12-jährigen: 2 Patienten, 13-17-jährige: 0 Patienten. Für das Anwendungsgebiet von Rilpivirin bestehen keine deckungsgleichen Alterskategorien, weshalb diese Zahlen eine Überschätzung darstellen.

Teile der o.g. Daten beziehen sich auf erwachsene Patienten, da in die Kohorte bzw. in Teilen der Abrechnungsdaten nur erwachsene Patienten eingeschlossen wurden. Unter Berücksichtigung, dass in der deutschen Leitlinie der Einsatz von NNRTI basierten sowie PI basierten Kombinationstherapien in der Erstlinie gleichermaßen empfohlen werden und sich daraus keine Einschränkungen auf die Zielpopulation für Rilpivirin ergeben, wird ein Versorgungsanteil von 35 % mit NNRTI basierten Kombinationstherapien angenommen.

Damit ergibt sich aus den obigen Angaben zu Viruslast, Primärresistenzen und Versorgungsanteilen für die Spanne der Patienten in der Zielpopulation ein Versorgungsanteil wie folgt:

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	11-114
Anzahl der Patienten nach Abzug des Anteils (50 %), der aufgrund der Viruslast von $\leq 100.000$ HIV-1-RNA-Kopien/ml nicht für Rilpivirin indiziert ist.	6-57
Anzahl der Patienten nach Abzug des Anteils (10 %), der eine Primärresistenz auf NNRTI vorweist.	5-51
Anzahl der Patienten nach Abzug des Anteils (65 %), der bei ART-Initialtherapien keine NNRTI erhält.	2-18



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

Berücksichtigt man den Versorgungsanteil in der Zielpopulation würden sich folgende Jahrestherapiekosten ergeben:

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</b>	<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>a</sup></b>
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	Therapienaive Jugendliche von $\geq 12$ bis $< 18$ Jahren	<b>5.117,06 €</b>	<b>10.234 €- 92.107 €</b>
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kinder und Jugendliche mit $\geq 40$ kg Körpergewicht	<b>2.621,43 €</b>	<b>5.243 €- 47.186 €</b>

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an*

*die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Apothekenabgabepreise der berücksichtigten Arzneimittel wurden der Lauertaxe zum Stichtag 01. Dezember 2015 entnommen.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, Tagesdosis und Packungsgröße mit der jeweiligen Wirkstoffmenge und zu weiteren notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen entnommen.

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

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

1. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Edurant (Rilpivirin). 2014.
2. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotisakd P, Lazzarin A, Orkin C, et al. Week 96 efficacy and safety of rilpivirine in treatment-naive, HIV-1 patients in two Phase III randomized trials. *Aids*. 2013;27(6):939-50. Epub 2012/12/06.
3. European Commission: Community register of medicinal products for human use. Product information EDURANT. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151120133490/anx\\_133490\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151120133490/anx_133490_de.pdf) [eingesehen am 04.12.2015]. 2015.
4. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation Sustiva (Efavirenz). 2015.
5. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Informatik (DIMDI). GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2015. . 2015.
6. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. AWMF Register Nr.: 048-011. Version 03\_2013 vom 17.03.2013.
7. Janssen-Cilag GmbH. Modul 3 A Stand: 15.01.2012 Infektion mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten. Stand: 15.01.2012.
8. Easterbrook PJ, Phillips AN, Hill T, Matthias R, Fisher M, Gazzard B, et al. Patterns and predictors of the use of different antiretroviral drug regimens at treatment initiation in the UK. *HIV medicine*. 2008;9(1):47-56. Epub 2008/01/18.
9. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9327):119-29. Epub 2002/07/20.
10. Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *Jama*. 2001;286(20):2560-7. Epub 2001/11/28.

11. Oette M, Kaiser R, Daumer M, Akbari D, Fatkenheuer G, Rockstroh JK, et al. Primary drug-resistance in HIV-positive patients on initiation of first-line antiretroviral therapy in Germany. *Eur J Med Res*. 2004;9(5):273-8. Epub 2004/07/20.
12. Schmidt D, Kollan C, Fatkenheuer G, Schulter E, Stellbrink HJ, Noah C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PloS one*. 2014;9(8):e104474. Epub 2014/08/26.
13. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 1.0 vom 13.5.2014.
14. Batzing-Feigenbaum J, Kollan C, Kuhne A, Matysiak-Klose D, Günsenheimer-Bartmeyer B, Hamouda O. Cohort profile: the German ClinSurv HIV project--a multicentre open clinical cohort study supplementing national HIV surveillance. *HIV medicine*. 2011;12(5):269-78. Epub 2010/10/20.
15. Schmidt D, Kollan C, Stoll M, Stellbrink HJ, Plettenberg A, Fatkenheuer G, et al. From pills to patients: an evaluation of data sources to determine the number of people living with HIV who are receiving antiretroviral therapy in Germany. *BMC public health*. 2015;15:252. Epub 2015/04/08.
16. Mahlich J, Bogner JR, Tomeczkowski J, Stoll M. Treatment strategies for treatment naive HIV patients in Germany: evidence from claims data. *SpringerPlus*. 2015;4:306. Epub 2015/07/15.
17. Tomeczkowski J, Mahlich J, Stoll M. Häufigkeiten antiretroviraler Therapie in Sekundärdaten von gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2014.
18. Janssen-Cilag GmbH und sgh consulting analytics. *HIV 2014*. 2014.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

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

#### **Qualitätsgesicherte Anwendung**

Rilpivirin (EDURANT®) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht

vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml.

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist.

### Dosierung und Einnahme

Die empfohlene Dosierung von EDURANT<sup>®</sup> für Patienten ab 12 Jahren ist eine 25 mg Filmtablette einmal täglich. Es wird empfohlen, die EDURANT<sup>®</sup>-Filmtablette im Ganzen mit Wasser zu schlucken und nicht zu kauen oder zu zerbrechen.

Bei Einnahme von EDURANT<sup>®</sup> im Nüchternzustand war die Verfügbarkeit von Rilpivirin im Vergleich zur Einnahme mit einer Mahlzeit mit normalem Kaloriengehalt (533 kcal) oder einer fetthaltigen, kalorienreichen Mahlzeit (928 kcal) etwa 40 % niedriger. Wenn EDURANT<sup>®</sup> nur mit einem proteinreichen, nahrhaften Getränk eingenommen wurde, waren die Verfügbarkeiten 50 % niedriger als bei Einnahme mit einer Mahlzeit. EDURANT<sup>®</sup> muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine optimale Resorption zu erzielen. Die Einnahme von EDURANT<sup>®</sup> im Nüchternzustand oder nur mit einem nahrhaften Getränk kann zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen, was potentiell zu einer verminderten therapeutischen Wirkung von EDURANT<sup>®</sup> führen könnte.

Wenn der Patient eine Dosis EDURANT<sup>®</sup> innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt vergessen hat, muss er EDURANT<sup>®</sup> so bald wie möglich zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen und dann sein gewohntes Dosierungsschema fortsetzen. Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis von EDURANT<sup>®</sup> mehr als 12 Stunden nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt vergessen hat, soll er die vergessene Dosis nicht mehr einnehmen, sondern sein gewohntes Dosierungsschema wieder aufnehmen.

Wenn ein Patient innerhalb von vier Stunden nach der Einnahme von EDURANT<sup>®</sup> erbricht, soll eine weitere Tablette mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn ein Patient später als vier Stunden nach der Einnahme von EDURANT<sup>®</sup> erbricht, braucht er bis zur nächsten planmäßigen Dosis keine weitere Tablette einzunehmen.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es liegen nur begrenzt Informationen in Bezug auf die Anwendung von EDURANT<sup>®</sup> bei Patienten > 65 Jahren vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von EDURANT<sup>®</sup> erforderlich; es sollte jedoch bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EDURANT<sup>®</sup> bei Kindern von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahren ist erwiesen. Für Kinder unter 12 Jahren ist die Sicherheit und Wirksamkeit bisher noch nicht erwiesen; es liegen keine Daten vor.

### *Leberfunktionsstörung*

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von EDURANT<sup>®</sup> bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A oder B) vor. Für diese Fälle ist keine Dosisanpassung erforderlich. EDURANT<sup>®</sup> sollte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. EDURANT<sup>®</sup> wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht untersucht. Deshalb wird EDURANT<sup>®</sup> für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

### *Nierenfunktionsstörung*

EDURANT<sup>®</sup> wurde hauptsächlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion untersucht. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte EDURANT<sup>®</sup> mit Vorsicht angewendet werden. Die Kombination von EDURANT<sup>®</sup> mit einem starken CYP3A-Inhibitor (z. B. Ritonavir-geboosterter HIV-Proteaseinhibitor) sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Die Behandlung mit EDURANT<sup>®</sup> führte zu einer frühzeitigen leichten Erhöhung der mittleren Serumkreatininspiegel, die im weiteren Verlauf stabil blieb, und nicht als klinisch relevant angesehen wurde.

### **Gegenanzeigen**

EDURANT<sup>®</sup> ist kontraindiziert bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Da es aufgrund der CYP3A-Enzyminduktion oder einem erhöhten pH-Wert im Magen zu einer signifikanten Abnahme der Rilpivirin-Konzentration im Plasma mit einem daraus resultierenden Verlust der therapeutischen Wirkung kommen kann, darf EDURANT<sup>®</sup> nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden:

- den Antikonvulsiva Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- den Tuberkulostatika Rifampicin, Rifapentin
- Protonenpumpenhemmern wie Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol
- dem systemischen Glucocorticoid Dexamethason (außer einer Behandlung mit einer Einzeldosis)
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

### Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

### Virologisches Versagen und Resistenzbildung

EDURANT<sup>®</sup> wurde nicht bei Patienten mit vorherigem virologischem Versagen unter irgendeiner anderen antiretroviralen Therapie untersucht.

In der/einer über 48 Wochen gepoolten Analyse der Phase-III-Studien, wiesen 72 von 686 (10,5 %) der Patienten - die mit EDURANT<sup>®</sup> behandelten wurden - ein virologisches Versagen auf, das als nicht unterdrückt oder Rückfall definiert ist. Zum Zeitpunkt des virologischen Versagens, lag der Anteil von Rilpivirin (RPV) Therapieversagern mit mindestens 1 NNRTI Resistenz assoziierten Mutationen (RAM) bei 62,9 % (39 von 62 Patienten mit verfügbarem Genotyp) und der Anteil der RPV Therapieversager mit mindestens 1 NRTI RAM bei 67,7 % (42 von 62). Fünfzig Prozent der EDURANT<sup>®</sup> Patienten mit virologischem Versagen und verfügbaren Resistenzdaten waren resistent gegen EDURANT<sup>®</sup> und 67,7 % auf mindestens eine der Komponenten der Basistherapie. Das Risiko einer Resistenz (unabhängig ob NRTI oder NNRTI RAM) liegt bei Patienten die mit EDURANT<sup>®</sup> behandelt wurden bei 7,7 % (53 von 686), im Vergleich zu 3,7 % (25 von 682) in der Kontrollgruppe.

In der Subgruppe der mit EDURANT<sup>®</sup> behandelten Patienten, mit einer Ausgangsviruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml, wiesen 19 von 368 Probanden ein virologisches Versagen auf, was als nicht unterdrückt oder Rückfall definiert ist. Zum Zeitpunkt des virologischen Versagens, erhielten 6 von 16 der RPV Therapieversager (mit einem verfügbarem Genotyp) mindestens eine NNRTI RAM und 7 von 16 Patienten mindestens eine NRTI RAM. Von den 16 mit EDURANT<sup>®</sup> behandelten Patienten, mit einer Ausgangsviruslast  $\leq 100.000$  HIV-1-RNA-Kopien/ml, einem virologischem Versagen und verfügbaren Resistenzdaten, hatten zwei Patienten Isolate, die resistent gegen EDURANT<sup>®</sup> und 7 Patienten Isolate die resistent gegen Lamuvidin oder Emtricitabin (Basistherapie) waren.

### **Pädiatrische Population/Kinder und Jugendliche**

In der/einer über 48 Wochen durchgeführten Wirksamkeitsanalyse der Phase II-Studie (TMC278-C213) bei Jugendlichen im Alter von  $\geq 12$  bis  $< 18$  Jahre, wiesen 5 von 8 (62,5 %) Probanden mit virologischen Versagen, eine Entwicklung von RPV RAMs auf und 3 von den 5 Probanden (60,0 %) zeigten virologisches Versagen mit RPV RAMs unter phänotypische Resistenz gegen RPV zum letzten Untersuchungszeitpunkt. Bei 4 von 5 (80,0 %) Probanden, die RPV RAMs entwickelten wurde mindestens ein behandlungsbedürftiges NRTI RAM zum gleichen Zeitpunkt beobachtet. Die beobachteten behandlungsbedürftigen RPV und NRTI-

RAMs waren zuvor in den Phase-III-Studien bei Erwachsenen identifiziert und abgeleitet worden.

Berücksichtigt man alle verfügbaren In-vitro- und In-vivo-Daten von nicht vorbehandelten Patienten, können die folgenden Resistenz-assoziierten Mutationen, wenn sie bei Therapiebeginn vorliegen, die Wirksamkeit von Rilpivirin beeinflussen: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L, H221Y, F227C, M230I und M230L. Diese Rilpivirinresistenz-assoziierten Mutationen sollten bei der Anwendung von EDURANT<sup>®</sup> bei nicht vorbehandelten Patienten nur richtungsweisend sein; sie wurden aus In-vivo-Daten abgeleitet, die sich nur auf nicht vorbehandelte Patienten bezogen und können deshalb nicht hinzugezogen werden, um die Wirksamkeit von Rilpivirin bei Patienten vorherzusagen, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat.

Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT<sup>®</sup> anhand der Ergebnisse eines Resistenztests ausgerichtet werden.

### Herz-Kreislaufsystem

Bei suprathérapeutischen Dosen (75 und 300 mg einmal täglich) war Rilpivirin mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) assoziiert; es gab jedoch keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall bei der empfohlenen Dosierung von 25 mg einmal täglich. EDURANT<sup>®</sup> sollte bei gleichzeitiger Gabe eines Arzneimittels mit bekanntem Risiko für Torsade de Pointes mit Vorsicht angewendet werden.

### Umverteilung von Körperfett

Eine antiretrovirale Kombinationstherapie (CART) wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-infizierten Patienten in Verbindung gebracht. Die Langzeit-Auswirkungen dieser Erscheinung sind derzeit nicht bekannt. Der Mechanismus ist nicht vollständig bekannt. Ein Zusammenhang zwischen viszeraler Lipomatose und PIs bzw. Lipoatrophie und NRTIs wird angenommen. Ein erhöhtes Lipodystrophie-Risiko wurde mit individuellen Faktoren wie z. B. fortgeschrittenem Lebensalter sowie mit behandlungsbedingten Faktoren wie z. B. einer länger andauernden antiretroviralen Behandlung und damit einhergehenden metabolischen Störungen in Verbindung gebracht. Bei einer klinischen Untersuchung sollte auch auf körperliche Anzeichen einer Körperfett-Umverteilung geachtet werden.

In einer (in der Fachinformation zitierten) Querschnittsbeobachtungsstudie von HIV-infizierten Kindern im Alter von 2-18 Jahren rekrutiert aus 15 HIV-Zentren in Belgien, Italien und Polen, lag die Prävalenz des Lipodystrophie-Syndrom bei 57 % und die Prävalenz von Fett Anomalie bei 42 %. Lipoatrophie trat bei 28 % der Probanden und Lipo hypertrophie in 27 % der Fälle am häufigsten im Gesicht und Rumpf auf. Eine hohe Prävalenz der Fett Anomalie wurde bei Patienten berichtet, die Stavudin (30 von 44; 68 %), Efavirenz (49 von 93; 53 %), oder Dreifachklasse ART (9 von 13; 69 %) erhalten haben. In einer (in der Fachinformation zitierten) Querschnittsstudie mit 88 HIV-1 infizierten Patienten im Alter von

3-19 Jahren in Brüssel, hatten 20 Patienten (22,7 %) körperliche Befunde von Fettumverteilung. Unter den Patienten mit Fettumverteilung, zeigten 5 Lipoatrophie, 5 Lipohypertrophie und 10 Patienten hatten gemischte Erscheinungen/Ausprägungen. Die Behandlung mit Stavudin oder Protease-Inhibitoren konnte signifikant in Verbindung mit einer Fettumverteilung gebracht werden. In einer spanischen Kohorte von 157 mit HIV infizierten Kindern, war die Prävalenz von abnormer Fettverteilung 40,5 %. Von diesen, hatten 32 (20,4 %) Personen eine isoliert Lipoatrophie, 8 (5,1 %) Personen eine Lipohypertrophie und 23 (14,6 %) Personen eine gemischte Ausprägung/ gemischtes Muster. Die abnorme Fettverteilung ist signifikant mit vorheriger Exposition gegenüber Stavudin verbunden.

### Immunreaktivierungssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schwerwiegenden Immunschwäche zu Beginn der CART kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und ernsthafte Erkrankungen oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn einer CART beobachtet. Relevante Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, generalisierte und/oder fokale mykobakterielle Infektionen sowie Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden.

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

### Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von EDURANT

EDURANT<sup>®</sup> enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Arzneimittel, die die Verfügbarkeit von Rilpivirin beeinflussen

Rilpivirin wird hauptsächlich über Cytochrom P450 (CYP) 3A metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder hemmen, können daher die Clearance von Rilpivirin beeinflussen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von EDURANT<sup>®</sup> mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wurden verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet, was die therapeutische Wirkung vermindern kann.



Bei gleichzeitiger Anwendung von EDURANT® mit Arzneimitteln, die CYP3A hemmen, wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung von EDURANT mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen, kann zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen, was möglicherweise die therapeutische Wirkung vermindern kann.

#### Arzneimittel, die durch die Anwendung von Rilpivirin beeinflusst werden

EDURANT® hat bei einer Dosis von 25 mg einmal täglich wahrscheinlich keinen klinisch relevanten Effekt auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln, die durch CYP-Enzyme metabolisiert werden.

Rilpivirin hemmt P-Glykoprotein *in vitro* ( $IC_{50}$  beträgt 9,2  $\mu$ M). In einer klinischen Studie hatte Rilpivirin keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Es kann aber nicht ganz ausgeschlossen werden, dass Rilpivirin die Verfügbarkeit von anderen durch P-Glykoprotein transportierten Arzneimitteln erhöht, die empfindlicher gegenüber der intestinalen P-gp-Inhibition sind, z. B. Dabigatranetexilat.

Rilpivirin hemmt *in vitro* den MATE-2K-Transporter mit einem  $IC_{50}$  von < 2,7 nM. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist derzeit unbekannt.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in Tabelle 3-23 aufgeführt.

Tabelle 3-23: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung / Veränderung der Wirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
<b>ANTIINFEKTIVA - Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<b>HIV-NRTIs/N(t)RTIs</b>		
Didanosin <sup>**</sup> 400 mg einmal täglich	Didanosin: gleich bis leicht erhöht (12 %) Rilpivirin: unverändert bzw. gleich	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Didanosin sollte mindestens zwei Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach der Einnahme von EDURANT® angewendet werden.
Tenofoviridisoproxil- fumarat <sup>**</sup> 300 mg einmal täglich	Tenofovir: erhöht (bis 24 %) Rilpivirin: unverändert	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Andere NRTIs (Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin)	Nicht untersucht. Es werden keine klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>HIV-NNRTIs</b>		
NNRTIs (Delavirdin, Efavirenz, Etravirin,	Nicht untersucht.	Es wird nicht empfohlen, EDURANT®

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung / Veränderung der Wirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
Nevirapin)		gleichzeitig mit anderen NNRTIs anzuwenden.
<b>HIV-PIs – bei gleichzeitiger Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir</b>		
Darunavir/Ritonavir* <sup>#</sup> 800/100 mg einmal täglich	Darunavir: gleich bis leicht erniedrigt (11 %) Rilpivirin: stark erhöht (bis 130 %) (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Die gleichzeitige Anwendung von EDURANT® und Ritonavir-geboosterten PIs führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin. Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir (Weichkapsel)* <sup>#</sup> 400/100 mg zweimal täglich	Lopinavir: gleich bis leicht erniedrigt (11 %) Rilpivirin: erhöht (bis 74 %) (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	
Andere geboosterte PIs (Atazanavir/Ritonavir, Fosamprenavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir, Tipranavir/Ritonavir)	Nicht untersucht.	
<b>HIV-PIs – ohne gleichzeitige Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir</b>		
Andere geboosterte PIs (Atazanavir/Ritonavir, Fosamprenavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir, Tipranavir/Ritonavir)	Nicht untersucht.	
Ungeboosterte PIs (Atazanavir, Fosamprenavir, Indinavir, Nelfinavir)	Nicht untersucht. Es wird eine erhöhte Verfügbarkeit von Rilpivirin erwartet. (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5)-Antagonisten</b>		
Maraviroc	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>HIV-Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</b>		
Raltegravir*	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>Andere antivirale Arzneimittel</b>		
Ribavirin	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Telaprevir* 750 mg alle 8 Stunden	Telaprevir: erniedrigt Rilpivirin: erhöht	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>ANDERE ARZNEIMITTEL - ANTIKONVULSIVA</b>		
Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion der CYP3A-Enzyme).	EDURANT® darf nicht in Kombination mit diesen Antikonvulsiva angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung / Veränderung der Wirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
		einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT® führen kann.
<b>AZOL-ANTIMYKOTIKA</b>		
Ketoconazol* <sup>#</sup> 400 mg einmal täglich	Ketoconazol: erniedrigt (bis 66 %) (Induktion von CYP3A durch die hohe Rilpivirindosis in der Studie)  Rilpivirin: erhöht (bis 76 %) (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Bei der empfohlenen Dosierung von 25 mg einmal täglich ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, wenn EDURANT® gleichzeitig mit Ketoconazol angewendet wird.
Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von EDURANT und Azol-Antimykotika kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen. (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>TUBERKULOSTATIKA</b>		
Rifabutin* 300 mg einmal täglich <sup>†</sup>  300 mg einmal täglich(+ 25 mg Rilpivirin einmal täglich)  300 mg einmal täglich (+ 50 mg Rilpivirin einmal täglich)	Rifabutin: unverändert 25-O-Desacetyl-Rifabutin: unverändert  Rilpivirin: erniedrigt (bis 49 %) (Induktion der CYP3A-Enzyme) Rilpivirin AUC ↓ 42 % Rilpivirin C <sub>min</sub> ↓ 48 % Rilpivirin C <sub>max</sub> ↓ 31 %  Rilpivirin AUC erhöht (16 %) im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin Rilpivirin C <sub>min</sub> erniedrigt im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin Rilpivirin C <sub>max</sub> erhöht (43 %) im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin (Induktion der CYP3A-Enzyme)	Während der gleichzeitigen Anwendung von EDURANT® mit Rifabutin soll die EDURANT®-Dosis von 25 mg einmal täglich auf 50 mg einmal täglich erhöht werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin gestoppt wird, soll die EDURANT®-Dosis auf einmal täglich 25 mg reduziert werden.
Rifampicin* <sup>#</sup> 600 mg einmal täglich	Rifampicin: unverändert (C <sub>min</sub> nicht durchgeführt) 25-Desacetyl-Rifampicin: gleich bis leicht erniedrigt (AUC ↓ 9 %, C <sub>max</sub> ↔, C <sub>min</sub> nicht durchgeführt) Rilpivirin: stark erniedrigt (bis 80 %) (Induktion der CYP3A-Enzyme)	EDURANT® darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT® führt.
Rifapentin	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte	EDURANT® darf nicht in Kombination mit Rifapentin

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung / Veränderung der Wirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
	Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion der CYP3A-Enzyme)	angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT® führt.
<b>MAKROLID-ANTIBIOTIKA</b>		
Clarithromycin, Erythromycin	Nicht untersucht. Es wird eine erhöhte Verfügbarkeit von Rilpivirin erwartet. (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Wenn möglich, sollten Alternativen, wie Azithromycin, in Betracht gezogen werden.
<b>GLUCOCORTICOIDE</b>		
Dexamethason (systemisch, außer bei Anwendung einer Einzeldosis)	Nicht untersucht. Es werden dosisabhängig verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion der CYP3A-Enzyme)	EDURANT® soll nicht in Kombination mit systemischem Dexamethason (ausgenommen ist eine Einzeldosis) angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT® führen kann. Alternativen sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Langzeitbehandlung.
<b>PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN</b>		
Omeprazol*# 20 mg einmal täglich	Omeprazol: erniedrigt (bis 14 %, C <sub>min</sub> nicht durchgeführt) Rilpivirin: erniedrigt (bis 40 %) (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	EDURANT® darf nicht in Kombination mit Protonenpumpenhemmern angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT® führt.
Lansoprazol, Rabeprazol, Pantoprazol, Esomeprazol	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
<b>H<sub>2</sub>-REZEPTOR-ANTAGONISTEN</b>		
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 12 Stunden vor Rilpivirin- Einnahme	Rilpivirin: gleich bis leicht erniedrigt (AUC erniedrigt (9 %), C <sub>max</sub> gleich, C <sub>min</sub> nicht durchgeführt)	Die Kombination von EDURANT® und H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Nur H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonisten, die einmal täglich gegeben werden können, sollten angewendet werden. Es soll ein festes Dosierungsschema eingehalten werden, bei
Famotidin*# 40-mg-Einzeldosis, 2 Stunden vor Rilpivirin- Einnahme	Rilpivirin: stark erniedrigt (bis 85 %, C <sub>min</sub> nicht durchgeführt) (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
Famotidin*#	Rilpivirin: erhöht (bis 21 %, C <sub>min</sub> nicht durchgeführt)	

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung / Veränderung der Wirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
40-mg-Einzeldosis, 4 Stunden nach Rilpivirin- Einnahme		dem der H <sub>2</sub> -Rezeptor-Antagonist mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach EDURANT® eingenommen wird.
Cimetidin, Nizatidin, Ranitidin	Nicht untersucht. (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
<b>ANTAZIDA</b>		
Antazida (z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat)	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	Die Kombination von EDURANT® und Antazida sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Antazida sollten mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach EDURANT® eingenommen werden.
<b>NARKOTIKA</b>		
Methadon* 60-100 mg einmal täglich, individuell angepasste Dosis	R(-) Methadon: erniedrigt (bis 22 %) Rilpivirin: unverändert* * auf historischen Kontrollen basierend	Zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung von Methadon und EDURANT® sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Eine ärztliche Überwachung ist empfohlen, da die Methadon-Erhaltungstherapie bei einigen Patienten angepasst werden muss.
<b>ANTIARRHYTHMIKA</b>		
Digoxin*	Digoxin AUC gleich Digoxin C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Digoxin C <sub>max</sub> gleich	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>ANTIKOAGULANTIEN</b>		
Dabigatran	Nicht untersucht. Es werden erhöhte Plasmakonzentrationen von Dabigatran erwartet. (Inhibition von intestinalem P-gp)	Die Kombination von EDURANT® und Dabigatran sollte mit Vorsicht angewendet werden.
<b>ANTIDIABETIKA</b>		
Metformin* 850-mg-Einzeldosis	Metformin AUC gleich Metformin C <sub>min</sub> nicht durchgeführt Metformin C <sub>max</sub> gleich	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>PFLANZLICHE PRODUKTE</b>		
Johanniskraut (Hypericum perforatum)	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion der CYP3A-Enzyme)	EDURANT® darf nicht in Kombination mit Produkten, die Johanniskraut enthalten, angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung / Veränderung der Wirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
		von EDURANT® führen kann.
<b>ANALGETIKA</b>		
Paracetamol* <sup>#</sup> 500-mg-Einzeldosis	Paracetamol: unverändert ( $C_{\min}$ nicht durchgeführt) Rilpivirin: gleich bis erhöht ( $C_{\min}$ ↑ 26 %)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Ethinylestradiol* 0,035 mg einmal täglich Norethisteron* 1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol: gleich bis erhöht ( $C_{\max}$ ↑ 17 %) Norethisteron: unverändert Rilpivirin: unverändert* * auf historischen Kontrollen basierend	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>3-HYDROXY-3-METHYGLUTARYL-COENZYM A (HMG-CoA)-REDUKTASE-HEMMER</b>		
Atorvastatin* <sup>#</sup> 40 mg einmal täglich	Atorvastatin: AUC ↔, $C_{\min}$ ↓ 15 %, $C_{\max}$ ↑ 35 % Rilpivirin: gleich bis erniedrigt ( $C_{\max}$ ↓ 9 %)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>PHOSPHODIESTERASE-TYP-5-(PDE-5-)HEMMER</b>		
Sildenafil* <sup>#</sup> 50-mg-Einzeldosis	Sildenafil: unverändert ( $C_{\min}$ nicht durchgeführt) Rilpivirin: unverändert	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Vardenfil, Tadalafil	Nicht untersucht.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<p>* Die Wechselwirkung zwischen EDURANT® und dem Arzneimittel wurde in einer klinischen Studie untersucht. Alle anderen aufgeführten Wechselwirkungen sind zu erwarten.</p> <p># Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren Dosis als der empfohlenen Dosis für EDURANT® durchgeführt, wobei die maximale Wirkung auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel untersucht wurde. Die Dosierungsempfehlung bezieht sich auf die empfohlene Dosis von 25 mg EDURANT® einmal täglich.</p> <p>† Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren Dosis als der empfohlenen Dosis für EDURANT® durchgeführt.</p>		

### Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Möglichkeit einer pharmakodynamischen Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und Arzneimitteln, die das QTc-Intervall im EKG verlängern, vor. In einer Studie mit gesunden Studienteilnehmern verlängerten supratherapeutische Dosen von Rilpivirin (75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) das QTc-Intervall im EKG. EDURANT® sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade de Pointes angewendet wird.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von EDURANT<sup>®</sup> bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation) und eine nur geringe Plazentagängigkeit. Es ist nicht bekannt, ob eine plazentare Übertragung von EDURANT<sup>®</sup> bei Schwangeren auftritt. Es zeigte sich keine Teratogenität von Rilpivirin bei Ratten und Kaninchen.

EDURANT<sup>®</sup> sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es ist dringend erforderlich.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rilpivirin in die Muttermilch übergeht. EDURANT<sup>®</sup> geht in die Milch von Ratten über. Sowohl wegen der Möglichkeit einer HIV-Übertragung als auch der Möglichkeit unerwünschter Wirkungen bei gestillten Kindern, sollten Mütter dazu angehalten werden, nicht zu stillen, wenn sie EDURANT<sup>®</sup> einnehmen.

### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Rilpivirin auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Fertilität festgestellt.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

EDURANT<sup>®</sup> hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von EDURANT<sup>®</sup> auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei einigen Patienten, die EDURANT<sup>®</sup> einnahmen, wurde über Erschöpfung (Fatigue), Schwindel und Somnolenz berichtet. Dies sollte beachtet werden, wenn bei einem Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beurteilt wird.

## **Nebenwirkungen**

- Erhöhung der Transaminasen und Pankreasamylase
- Erhöhtes Gesamt- und LDL-Cholesterin (nüchtern)
- Schlaflosigkeit
- Kopfschmerzen, Schwindel
- Übelkeit

Häufige Nebenwirkungen (betrifft weniger als 1 von 10 Behandelten):

- Absenkung von weißen Blutkörperchen, Hämoglobin und Thrombozyten
- verringerter Appetit, erhöhte Triglyceride (nüchtern)
- Depressionen, depressive Verstimmung
- abnorme Träume, Schlafstörungen
- Somnolenz
- Magenschmerzen, Erbrechen, abdominelle Beschwerden, Mundtrockenheit, erhöhte Lipase
- erhöhtes Bilirubin
- Hautausschlag
- Erschöpfung (Fatigue)

Gelegentliche Nebenwirkungen (betrifft weniger als 1 von 100 Behandelten):

- Immunreaktivierungs-syndrom.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen*Lipodystrophie*

Eine CART wurde mit einer Umverteilung des Körperfetts (Lipodystrophie) bei HIV-infizierten Patienten in Verbindung gebracht, einschließlich des Verlusts von subkutanem Fettgewebe in peripheren Körperpartien und im Gesicht, vermehrter intraabdomineller und viszeraler Fetteinlagerung, Brustvergrößerung und Bildung eines dorsozervikalen Fettpolsters („Stiernacken“).

*Immunreaktivierungssyndrom*

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerwiegender Immunschwäche kann zu Beginn der der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entstehen. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EDURANT bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Sonstige spezielle Patientengruppen

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion



Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Virusinfektion, die EDURANT<sup>®</sup> erhielten, war die Inzidenz erhöhter Leberenzyme höher als bei Patienten, die EDURANT<sup>®</sup> erhielten und nicht koinfiziert waren. Dies wurde ebenfalls im Efavirenz-Arm beobachtet. Die pharmakokinetische Exposition von Rilpivirin bei koinfizierten Patienten war mit der von Patienten ohne Koinfektion vergleichbar.

### Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit EDURANT<sup>®</sup>. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen mit EDURANT<sup>®</sup> beim Menschen vor. Die Behandlung einer Überdosierung mit EDURANT<sup>®</sup> besteht aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, einschließlich der Überwachung der Vitalzeichen und des EKGs (QT-Intervall) sowie der Beobachtung des klinischen Zustandes des Patienten. Es kann Aktivkohle gegeben werden, um die Entfernung des nicht resorbierten Wirkstoffes zu unterstützen. Da Rilpivirin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden ist, erscheint es unwahrscheinlich, dass der Wirkstoff durch Dialyse erheblich eliminiert wird.

Quelle: Fachinformation Rilpivirin (EDURANT<sup>®</sup>) (1).

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

Bei Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2: Die Behandlung mit EDURANT<sup>®</sup> sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der im Umgang mit HIV Infektionen erfahren ist).

Quellen: Product information EDURANT Anhang I Ib „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ und Annex I 4.2 (1).

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

Bei Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Abgesehen von einer geplanten Teilnahme an einem Schwangerschafts-Register sind keine spezifischen Überwachungsmaßnahmen für das Produkt vorgesehen, die über die Routineüberwachung hinausgehen.

Vorgesehene Aktivitäten für jedes Sicherheitsrisiko sind in Tabelle 3-24 beschrieben.

Tabelle 3-24: Vorgesehene Maßnahmen für Sicherheitsrisiken

Risiken	Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten	Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken
<b>Wichtige identifizierte Risiken:</b>		
Entwicklung einer Medikamenten-Resistenz	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> <li>- Überwachung durch nationale und internationale Kooperationsprogramme</li> <li>- Leichtverständlicher Fragebogen für Post-Marketing-Fälle</li> <li>- Nachbeobachtung bei Entwicklung einer Arzneimittelresistenz bei Therapieversagern gegenüber TMC278, die an der Folgestudie TMC278-TiDP6-C222 teilnehmen</li> </ul>	Das Auftreten von Resistenzen (Mutationen) und die Auswirkungen von einer Resistenz zu Behandlungsbeginn auf die virologische Wirkung wird in der Fachinformation diskutiert (Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften), und es ist angegeben, dass die Anwendung von TMC278 anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden soll.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nachbeobachtung bei Resistenzentwicklung in pädiatrischen Therapieversagern, die an den Studien TMC278-TiDP38-C213/C220 teilnehmen</li> <li>- Studie zum Arzneimittelgebrauch</li> <li>- Nachbeobachtung bei Resistenzentwicklung bei Patienten, die im Rahmen der Studie TMC278IFD3002 von einer anderen Therapie zu TMC278 wechseln</li> </ul>	
Depression	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> <li>- Langzeitnachbeobachtung von Erwachsenen, die an der Folgestudie TMC278-TiDP6-C222 teilnehmen</li> <li>- Sammlung von Sicherheitsdaten in den Kinderstudien TMC278-TiDP38-C213/C220</li> <li>- Teilnahme am HAART Überwachungskomitee</li> </ul>	Depression ist als Nebenwirkung in der Fachinformation aufgeführt (Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).
<b>Wichtige potentielle Risiken:</b>		
Verlängerung des QT-Intervalls	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> <li>- Teilnahme am HAART Überwachungskomitee</li> <li>- Sammlung von Sicherheitsdaten in den Kinderstudien TMC278-TiDP38-C213/C220</li> </ul>	<p>In der Fachinformation (Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) ist angegeben, dass nur wenig Information über die Möglichkeiten einer pharmakodynamischen Wechselwirkung zwischen TMC278 und anderen Arzneimitteln, die das QTc-Intervall im EKG verlängern, verfügbar ist, und dass bei supratherapeutischen Dosen von TMC278 eine QT-Verlängerung beobachtet wurde. TMC278 sollte bei gleichzeitiger Gabe eines Arzneimittels mit bekanntem Risiko für Torsade de Pointes mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Die Fachinformation (Abschnitt 4.9 Überdosierung) gibt an, dass die Behandlung einer Überdosierung ebenfalls die Kontrolle der Vitalzeichen und des EKG (QT-Intervall) beinhalten soll.</p>

Lebertoxizität	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> <li>- Teilnahme am HAART Überwachungskomitee</li> <li>- Langzeitnachbeobachtung von Erwachsenen, die an der Folgestudie TMC278-TiDP6-C222 teilnehmen</li> <li>- Sammlung von Sicherheitsdaten in den Kinderstudien TMC278-TiDP38-C213/C220</li> </ul>	<p>Erhöhte Transaminasen sind als Nebenwirkung in der Fachinformation (Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) aufgeführt.</p> <p>Zusätzlich gibt es einen Abschnitt über Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion, um widerzuspiegeln, dass erhöhte Leberenzyme bei koinfizierten Patienten festgestellt wurden.</p>
Schwere Hautreaktionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> <li>- Teilnahme am HAART Überwachungskomitee</li> <li>- Langzeitnachbeobachtung von Erwachsenen, die an der Folgestudie TMC278-TiDP6-C222 teilnehmen</li> <li>- Sammlung von Sicherheitsdaten in den Kinderstudien TMC278-TiDP38-C213/C220</li> </ul>	<p>Hautausschlag ist als Nebenwirkung in der Fachinformation aufgeführt (Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).</p>
Lipodystrophie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> <li>- Teilnahme am HAART Überwachungskomitee</li> <li>- Langzeitnachbeobachtung von Erwachsenen, die an der Folgestudie TMC278-TiDP6-C222 teilnehmen</li> <li>- Sammlung von Sicherheitsdaten in den Kinderstudien TMC278-TiDP38-C213/C220</li> </ul>	<p>Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) enthält einen Abschnitt zur Fettumverteilung im Zusammenhang mit einer CART bei HIV-infizierten Patienten.</p>
Überdosierung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> </ul>	<p>Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung enthält klare Anweisungen zum Dosierungsregime und Abschnitt 4.9 enthält Informationen zu allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, die im Falle einer Überdosierung getroffen werden können und eine Überwachung der Vitalzeichen und des EKG (QT-Intervall) sowie eine Beobachtung des Allgemeinbefundes des Patienten beinhalten.</p>

Anwendung außerhalb der Zulassung (bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten) Off-label use	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> <li>- Studie zum Arzneimittelgebrauch</li> </ul>	Informationen für medizinische Fachkreise und Patienten zum korrekten Gebrauch von TMC278 sind in der vorgeschlagenen Fachinformation und Packungsbeilage enthalten (Abschnitte 4.1 Anwendungsgebiete und 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) und zielen auf die Minimierung von Anwendung außerhalb der Zulassung bei Patientengruppen für die Sicherheit und Effektivität nicht belegt sind, sowie Patientengruppen mit einem höheren Risiko des Therapieversagens ab.
Blutgerinnungsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> </ul>	Die Fachinformation enthält keine Informationen zu Blutgerinnungsstörungen.
Verminderung der Cortisolspiegel	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> </ul>	In der Fachinformation (Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) gibt es Informationen zur Verminderung der Cortisolspiegel.
<b>Wichtige noch ausstehende Informationen:</b>		
Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> <li>- Ein genehmigter PIP (Pediatric Investigation Plan) liegt vor.</li> <li>- Klinische Studien TMC278-C220 mit HIV-1 infizierten Kindern unter 12 Jahren, die zuvor keine ART erhalten haben</li> </ul>	Die Fachinformation (4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) enthält einen Abschnitt für Kinder unter 12 Jahren.
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> <li>- Teilnahme am amerikanischen Schwangerschaftsregister, in dem in-utero-Exposition nach der Zulassung erfasst wird. Das Register wird alle 6 Monate einen Bericht generieren, der in den PBRERs diskutiert wird.</li> <li>- Studie TMC114HIV3015, die die Pharmakokinetik von Rilpivirin erfasst, wird fortgeführt.</li> </ul>	In der Fachinformation (Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) ist angegeben, dass TMC278 während der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte, außer es ist dringend erforderlich, und dass Mütter dazu angehalten werden sollten, nicht zu stillen, wenn sie TMC278 einnehmen.
Anwendung bei älteren Patienten (65 Jahre und älter)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> </ul>	In der Fachinformation (Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) ist angegeben, dass bei

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> </ul>	<p>älteren Patienten keine Dosisanpassung von TMC278 erforderlich ist; es sollte jedoch bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.</p>
<p>Anwendung bei schwerer Leberfunktionsstörung (Child- Pugh Klasse C)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> </ul>	<p>In der Fachinformation (Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) ist angegeben, dass bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A oder B) keine Dosisanpassung von TMC278 erforderlich ist. TMC278 sollte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. TMC278 wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht untersucht und wird deshalb für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.</p>
<p>Patienten mit eGFR<sub>creat</sub> &lt;50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PBRER</li> </ul>	<p>In der Fachinformation (Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) ist angegeben, dass bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten vor. TMC278 sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder Nierenerkrankungen im Endstadium mit Vorsicht angewendet werden. Bei einer Anwendung in Kombination mit einem starken CYP3A-Inhibitor sollte der Nutzen das Risiko überwiegen.</p>
<p>Patienten, die nicht getestete ART-Backbone-Regime anwenden</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</li> <li>- In der Studie zum Arzneimittelgebrauch werden Backbone-Regime mit Rilpivirin, die nicht aus TDF/FTC, Zidovudin (AZT)/Lamivudin (3TC) oder Abacavir (ABC)/3TC bestehen, getestet.</li> </ul>	<p>Die Fachinformation (Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften) liefert Informationen über tatsächliche und potentielle Wechselwirkungen.</p>

Quelle: (2)

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Gemäß der Leitlinien sind nach Reduktion der HIV-RNA durch die Therapie unter die Nachweisgrenze (< 20-50 HIV-1-RNA-Kopien/ml) Kontrollen mit dem jeweils sensitivsten verfügbaren Test alle zwei bis vier Monate erforderlich (3, 4).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, dem Risk-Management-Plan und den Leitlinien zur ART der HIV-1 Infektion entnommen

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

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

1. European Commission: Community register of medicinal products for human use. Product information EDURANT. Anhang I. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151120133490/anx\\_133490\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151120133490/anx_133490_de.pdf) [eingesehen am 04.12.2015]. 2015.
2. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) EDURANT (Rilpivirine). Version 6.1 EDMS-ERI-9589748. 19. August 2015.
3. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen. AWMF Register Nr.: 048-011. Version 03\_2013 vom 17.03.2013.

4. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. AWMF-Register-Nr.: 055-001. Version 1.0 vom 13.5.2014.