Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 3 A

Antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind

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

Stand: 22.05.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 2
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 11
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 ... 28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 94
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 109
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 119
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 120
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 121
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 124
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation ... 124
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 143
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 144
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 145
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 148
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 148
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 149

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation 14
Tabelle 3-2: CDC-Klassifikation HIV-Infektion 15
Tabelle 3-3: in Deutschland zugelassene Substanzklassen und Ihre Vertreter 18
Tabelle 3-4: Therapieindikation und -beginn 19
Tabelle 3-5: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 2012 bis 2016 30
Tabelle 3-6: Anzahl von Patienten mit HIV-1 Neuinfektionen pro Jahr und Geschlecht 31
Tabelle 3-7: Inzidenz der HIV-1 Neuinfektionen pro Jahr und Geschlecht (pro 100.000 Einwohner) 31
Tabelle 3-8: Anzahl der inzidenten Patienten mit HIV-1-Infektion, die im Jahr 2018 maximal 17 Jahre alt sein werden 34
Tabelle 3-9: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Patienten – Prognose 2018 bis 2022 35
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 36
Tabelle 3-11: Überblick über in die Berechnung einbezogenen Angaben zum Anteil der Patienten mit Umstellindikation im Anwendungsgebiet A 40
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 42
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“ 52
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“ 56
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“ 61
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“ 65
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“ 69
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“ 77
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“ 85

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“.. 89

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“ 95

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“ 98

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 101

Tabelle 3-24: 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) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“ 102

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“ 106

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“ 110

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“..... 114

Tabelle 3-28: Angaben zu den Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und zu den gewichteten Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie 118

Tabelle 3-29: Angaben zu den minimalen und maximalen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie..... 119

Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Dolutegravir 145

Tabelle 3-31: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Rilpivirin 146

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion 13
Abbildung 3-2: Replikationszyklus von HIV mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen 17
Abbildung 3-3: Empfohlene und alternative Wirkstoffkombinationen 20
Abbildung 3-4: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 1980 bis 2016 nach 5-Jahres-Altersgruppen 29
Abbildung 3-5: In Deutschland gemeldete HIV-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, 2016 32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2DR	2-Drug-Regimen
Abs.	Absatz
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ART	Antiretrovirale Therapie
CDC	Centre for Disease Control and Prevention
CMV	Cytomegalievirus
DAIDS	Division of AIDS
DDD	Defined Daily Dose
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosis-Related Groups
DTG	Dolutegravir
DTG/RPV	Dolutegravir/Rilpivirin
EACS	European Clinical AIDS Society
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EI	Entry-Inhibitor
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit begrenzter Haftung
HAND	HIV-associated neurocognitive disorder
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
INI	Integrase-Inhibitor
IRIS	Immunrekonstitutionssyndrom (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)
IU	International Unit
LAS	Lymphadenopathie-Syndrom

mg	Milligramm
ml	Milliliter
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NUB	Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode
OHL	Orale Haarleukoplakie
PI	Protease-Inhibitor
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. 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 EU-Zulassung für die Festkombination aus dem Integrase-Inhibitor (INI) Dolutegravir und dem Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Rilpivirin erfolgte am 16.05.2018, womit die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca) festgestellt wurde.

Juluca ist angezeigt für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen (1). In diesem Nutzendossier wird diese Indikation als Anwendungsgebiet A bezeichnet.

Entsprechend dieser Indikation hat der G-BA das betroffene Patientenkollektiv als vorbehandelte Patienten charakterisiert und folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

Vorbehandelte Patienten

Eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und ggf. unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen (2).

Das Anwendungsgebiet A von Dolutegravir/Rilpivirin (im Folgenden als DTG/RPV bezeichnet) besteht aus zwei Teilpopulationen, die sich aus der vom G-BA gesehenen Notwendigkeit ergeben, den Grund des Therapiewechsels separat darzustellen (3):

- Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation, d. h. Patienten, die aufgrund von virologischem Versagen oder Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten die Vortherapie wechseln.

  Für diese Teilpopulation innerhalb des Anwendungsgebietes A entspricht die zVT der Festlegung der zVT für das gesamte Anwendungsgebiet A, da alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen gleichermaßen zweckmäßig sind (2).

- Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation

  Für diese Teilpopulation innerhalb des Anwendungsgebietes A besteht die zVT in der Fortführung der bisherigen Therapie (2).

Der Festlegung der zVT durch den G-BA wird gefolgt.

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).

Mit der Beratungsanforderung vom 30. Juni 2017 hat ViiV Healthcare GmbH (im Folgenden: ViiV) ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Festlegung der zVT beantragt. Im Beratungsverfahren vom 24. August 2017 (Beratungsanforderung 2017-B-128) wurde vom G-BA für die Festkombination DTG/RPV die zVT entsprechend den vom G-BA festgelegten Kriterien bestimmt (2). ViiV folgt der vom G-BA bestimmten zVT.

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 Informationsbeschaffung beschränkt sich auf die relevanten Unterlagen der G-BA Beratung zur zVT, die zitiert sind.

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. European Medicines Agency. EPAR Juluca Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-128. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anschreiben zur Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-128. 2017.

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.

Die Infektion mit dem HI-Virus ist ursächlich für die Entwicklung von AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), einer erworbenen Immunschwächeerkrankung. Im Folgenden wird kurz auf die Ursache/Pathophysiologie und den Verlauf der Erkrankung bzw. die Krankheitsstadien eingegangen.

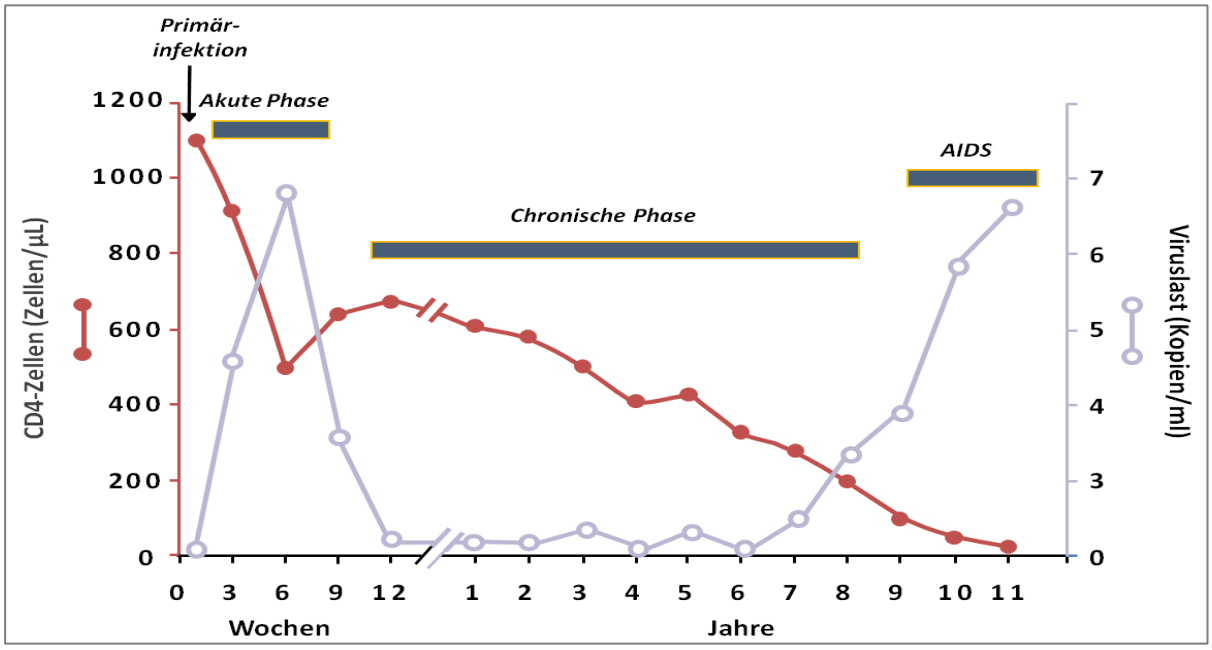
Ursache und Pathophysiologie der HIV-Infektion:
Das HI-Virus wurde erstmals 1983 beschrieben (1, 2). Es gehört zur Klasse der Lentiviren. Dabei handelt es sich um Retroviren, die mittels reverser Transkriptase ihre virale Ribonukleinsäure (RNS) in provirale Desoxyribonukleinsäure (DNS) translatieren und darauffolgend diese, mittels des viralen Enzyms Integrase, direkt in die menschliche DNS einbringen und als ein Teil der DNS viele Kopien der viralen Erbinformation hervorbringen. Für die Replikation macht sich das HI-Virus einen CD4-Rezeptor zunutze (sog. CD4-Zellen). CD4 befindet sich auf der Oberfläche von ca. 60 % aller T-Lymphozyten, von T-Zellvorläuferzellen im Knochenmark und im Thymus, auf Monozyten und Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des Zentralnervensystems (ZNS) (3). Das HI-Virus zielt somit überwiegend auf Zellen ab, die von großer Bedeutung für die Aktivierung und Organisation des Immunsystems bei der Abwehr von Infektionen sind.
Die Übertragung von HIV erfolgt überwiegend durch sexuellen Kontakt mit einer HIV-infizierten Person, durch gebrauchte Spritzen bei intravenösem Drogengebrauch oder durch die Mutter-Kind-Übertragung auf das Neugeborene. Seltene Übertragungswege sind Bluttransfusionen oder der Kontakt von infiziertem Blut mit offenen Wunden oder Schleimhäuten (3).

Verlauf der HIV-Infektion:

Abbildung 3-1 zeigt den natürlichen, d. h. unbehandelten, Verlauf der HIV-Infektion. Dieser beginnt mit einer akuten Phase nach Erstinfektion. In dieser Phase setzt bei den Patienten das sogenannte akute retrovirale Syndrom ein, das meist innerhalb von vier Wochen wieder abklingt. Das akute retrovirale Syndrom äußert sich u.a. durch Leitsymptome wie Lymphknotenschwellung, Fieber, makulopapulöses Exanthem und Myalgien. Die Ausprägung ist dabei unspezifisch und variabel, so dass die HIV-Diagnose kaum ohne einen konkreten Verdacht gestellt wird und meist zufällig erfolgt. Laboruntersuchungen zeigen

einen schnellen Anstieg der Viruslast bei gleichzeitigem Absinken der CD4-Zellzahl. Nach einigen Wochen bis Monaten normalisieren sich diese Werte wieder, wenngleich nicht ganz auf ihr Ausgangsniveau vor der Infektion. Die Viruslast sinkt, bei gleichzeitigem Erscheinen von HIV-spezifischen Antikörpern, auf weniger als 1% der initalen Viruslast ab. Gleichzeitig geht auch die Symptomatik wieder zurück.

Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion



Quelle: modifiziert nach (3)

An die akute Phase schließt sich die chronische Phase an, die sich in der Regel über mehrere Jahre erstreckt, während derer der Patient zunächst meist frei von Symptomen ist, sich das Virus aber weiterhin vermehrt. Zunächst bleibt die Viruslast auf einem niedrigen Niveau relativ stabil, erst nach gewisser Zeit kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Viruslast und zu einer Abnahme der CD4-Zellzahl. Durch die Abnahme der Immunfunktion kommt es im Laufe der Zeit zu unspezifischen Krankheitssymptomen wie z.B. Soor, die orale Haarleukoplakie oder Herpes Zoster (Tabelle 3-1).

Mit dem Auftreten sogenannter „AIDS-definierender Erkrankungen“ ist das Endstadium des Immundefektes erreicht. In diesem Stadium erleidet der Patient schwere Immundefekte, die unbehandelt zum Tod führen. Zwischen der Erstinfektion und dem Auftreten von AIDS vergehen ohne antiretrovirale Behandlung im Median ca. 8-10 Jahre (3).

Klassifikationsschemata und Einteilung nach Stadien:

Tabelle 3-1: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

Kategorie A:	Asymptomatische HIV-Infektion: • Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion • Persistierende generalisierte Lympadenopathie (LAS)
Kategorie B:	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: • Bazilläre Angiomatose • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses • Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom • Idiopathische thrombozytopene Purpura • Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5°C oder ein > 1 Monat bestehende Diarrhoe • Listeriose • Orale Haarleukoplakie (OHL) • Oropharyngeale Candidose • Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Periphere Neuropathie
Kategorie C:	AIDS-definierende Erkrankungen: • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal • CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Virusverlust) • Enzephalopathie, HIV-bedingt • Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis) • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Kaposi-Sarkom • Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Lymphom, Burkitt • Lymphom, immunoblastisches • Lymphom, primar zerebral • Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis-Pneumonie

	• Pneumonien, bakteriell rezidivierend (>2 innerhalb eines Jahres) • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie • Salmonellen-Septikamie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting-Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv

Quellen: (3, 4)

Seit 1993 existiert die sog. CDC-Klassifikation, die den Schweregrad der Erkrankung gemäß CD4-Zellzahl und klinischer Symptomatik (s. Tabelle 3-2) in eines von neun Stadien einteilt:

Tabelle 3-2: CDC-Klassifikation HIV-Infektion

Klinik / CD4-Zellzahl	Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch aber nicht A oder C	AIDS-Erkrankung
> 500/µl	A1	B1	C1
200-499/ µl	A2	B2	C2
< 200/ µl	A3	B3	C3

Einteilung gemäß Tabelle 3-1. Quellen: (3, 4)

Dabei ist das Einbahnstraßenprinzip zu beachten, welches bedeutet, dass ein Patient bei einem Fortschreiten der Erkrankung zwar hochgestuft werden kann, ein Rückstufen beispielsweise aufgrund eines Anstiegs der CD4-Zellzahl jedoch nicht möglich ist. Somit wird durch die Klassifizierung jeweils der jemals schlechteste Zustand eines Patienten angegeben auch wenn sich das klinische Bild der HIV-Infektion bessert oder normalisiert.

Ein weiterer relevanter Aspekt des Immundefektes bei HIV-Infizierten ist eine deutliche chronische Immunaktivierung im Sinne einer chronischen Inflammation als Folge der persistierenden Virusinfektion und -replikation. Diese Immunaktivierung/chronische Inflammation ist vor allem im Zusammenhang einer behandelten HIV-Infektion mit nicht nachweisbarer Viruslast von Bedeutung, da dies in mehreren Kohortenanalysen – neben anderen Parametern – als unabhängiger Faktor für non-AIDS Morbidität und Mortalität wie z. B. Komplikationen identifiziert wurde (5, 6).

Dabei ist zu beachten, dass die Häufigkeit des Auftretens von AIDS-definierenden Ereignissen in den letzten knapp 10 Jahren seit dem Vorhandensein hocheffektiver ART stark zurückgegangen ist. Zusätzlich reduzierte sich auch die Letalität dieser Ereignisse deutlich. In einer Meta-Analyse basierend auf 13 HIV-Kohorten aus Nordamerika und Europa konnte gezeigt werden, dass die Zahl der AIDS-definierenden Ereignisse, die kausal mit dem Tod in

Verbindung gebracht werden können, vom Intervall 1996 bis 2006 (49 % aller Todesfälle sind kausal auf AIDS-Ereignisse zurückzuführen) zum Intervall 2005 bis 2009 auf ca. ein Drittel gesunken ist (16 % der Todesfälle sind AIDS-korreliert) (7). Mit der gestiegenen Lebenserwartung steigt jedoch andererseits die Letalität von nicht-AIDS-Ereignissen deutlich an; in dem Zeitintervall 2005 bis 2009 waren bereits bis zu 40 % der Todesfälle kausal auf die drei nicht-AIDS-Kategorien Leberversagen, non-AIDS Malignome und kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen.

Diese Verschiebungen haben sich bei gleichzeitig wesentlich verbesserter Unterdrückung der Virusreplikation durch die hochwirksamen Therapien ereignet. So zeigte eine Meta-Analyse von 114 RCT, dass der Anteil der behandelten Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast von 43 % im Jahre 1995 auf 78 % im Jahre 2010 angestiegen ist (8). Dieser Trend hat sich weltweit und speziell auch in Deutschland weiter fortgesetzt: für das Jahr 2016 sind in Deutschland bereits ca. 93% der mit ART behandelten HIV-Infizierten erfolgreich therapiert, d.h. es ist kein HI-Virus im Blut dieser Patienten mehr nachweisbar (9). Diese Veränderungen für die Behandlung von Patienten mit HIV zeigen zusätzlich deutlich, dass zur Beurteilung der Therapieeffektivität neben der antiviralen Wirksamkeit mehrere weitere patientenrelevante Endpunkte eine entscheidende Rolle spielen. Die Wertigkeit der immer seltener werdenden AIDS-definierenden Ereignisse im Vergleich zur Suppression der Virusreplikation (ausgedrückt durch die Viruslast), den nicht-AIDS-Ereignissen und der Resistenzentwicklung nimmt damit deutlich ab.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Mit zunehmendem Alter sowie sinkender CD4-Zellzahl steigt das Progressionsrisiko der Erkrankung, insbesondere des Übergangs in das Stadium AIDS (10-12). Untersuchungen zeigen, dass ein höheres Alter zum einen mit raschem Absinken der CD4-Zellzahl, zum anderen mit einer Zunahme der Virusreplikation assoziiert ist (13, 14). Auch das Vorliegen eines etwaig erhöhten kardiovaskulären Risikos (z. B. > 20 % Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Risikos in den nächsten 10 Jahren) sollte bei der Therapiewahl berücksichtigt werden (15).

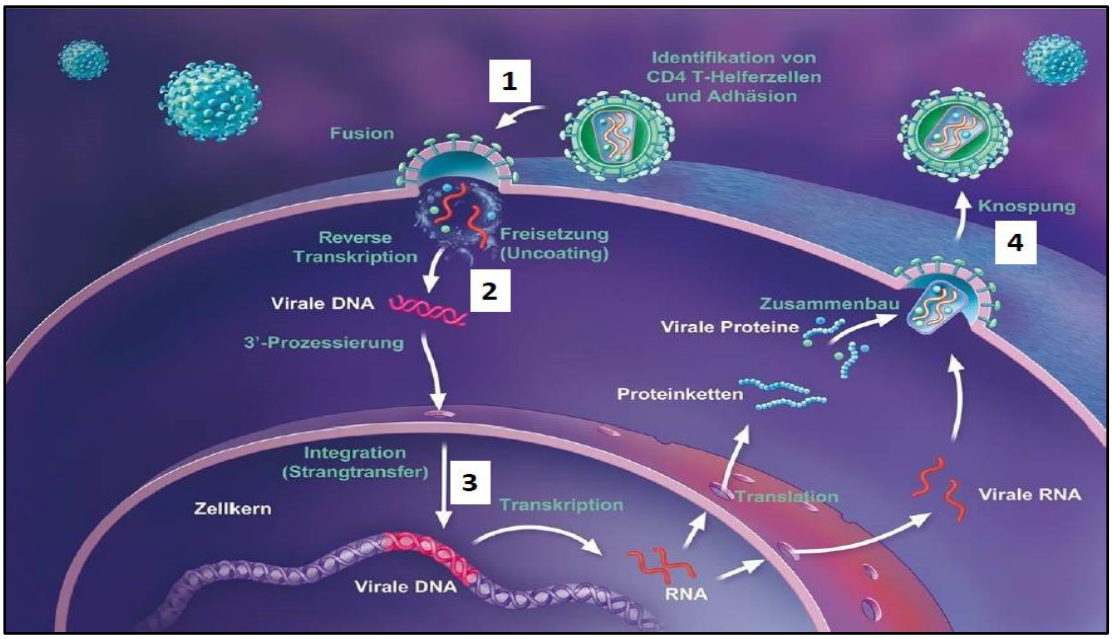
Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Charakteristika der HIV-Infektion gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass Frauen insbesondere im Zeitraum kurz nach Serokonversion einen höheren Level an Viruslast aufweisen als Männer (16-18). Die Progressionsraten in das AIDS-Stadium sind jedoch ähnlich für Männer und Frauen (19). Die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien unterscheiden in ihren Therapieempfehlungen nicht zwischen den Geschlechtern (15). Dem Ansatz folgte auch der G-BA in seinem Beschluss zu Rilpivirin (Edurant®), nachdem „vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint“ (20).

Behandlung

Zur Behandlung von HIV stehen verschiedene Substanzen einer ART zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus unterscheiden und als Kombinationstherapien eingesetzt werden. Das Ziel der 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 und letztlich eine Normalisierung der Lebenserwartung bei minimaler Toxizität und Belastung für die Patienten zu erreichen“ (15). Der Einsatz einer ART erfolgt lebenslang und sollte ohne Unterbrechungen erfolgen. Die Wahl der jeweiligen Substanzen einer ART orientiert sich u.a. am bisherigen Krankheitsverlauf, der Lebenssituation, eventuellen Begleitinfektionen und –morbiditäten sowie der Verträglichkeit der Medikamente (15).
Abbildung 3-2 zeigt den Replikationszyklus des HI-Virus mit den jeweiligen Ansatzpunkten der verschiedenen Substanzen einer ART. Sogenannte Entry-Inhibitoren (auch Fusions-Inhibitoren genannt) setzen bei der Bindung oder der Fusion des Virus an der Wirtszelle an (1 in Abbildung 3-2). Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI bzw. NNRTI) hemmen die reverse Transkription, bei der die virale RNA in DNA umgeschrieben wird (2 in Abbildung 3-2). INIs greifen in den Prozess ein, bei dem die provirale DNA in das Genom der Wirtszelle eingebaut wird (3 in Abbildung 3-2), während Protease-Inhibitoren (PI) die proteolytische Aufspaltung, die Voraussetzung für die sog. Ausknospung neuer Viruspartikel ist, hemmen und somit ein Freisetzen und Heranreifen von neuen infektiösen HI-Viren unterdrücken (4 in Abbildung 3-2). Außerdem wird aktuell an der Entwicklung verschiedener Maturations-Inhibitoren geforscht, die erst spät in die Phase der Reifung neuer HI-Viren nach deren Freisetzung eingreifen.

Abbildung 3-2: Replikationszyklus von HIV mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen



Quelle: modifiziert nach (21)

Folgende Substanzen sind für die - wie dargestellt - in den Replikationszyklus von HIV hemmend eingreifenden Substanzklassen entwickelt worden und besitzen eine Zulassung im Indikationsgebiet (siehe Tabelle 3-3):

Tabelle 3-3: in Deutschland zugelassene Substanzklassen und Ihre Vertreter

Substanzklasse	Substanz
Integrase-Inhibitoren (INI)	Dolutegravir, Elvitegravir*, Raltegravir
Nukleosidale/Nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Abacavir, Lamivudin, Tenofovirdisoproxil, Emtricitabin, Didanosin, Stavudin, Zidovudin, Tenofoviralafenamid
Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Rilpivirin
Protease-Inhibitoren (PI)	Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Tipranavir, Indinavir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir
Fusions-Inhibitoren/Entry-Inhibitoren	Enfuvirtid, Maraviroc

* als Monotherapie in Deutschland nicht verfügbar
Anmerkung: Cobicistat ist in Deutschland nicht als Monotherapie in der Indikation verfügbar, jedoch als pharmakokinetischer Booster in mehreren Kombinationstherapien enthalten.

Nach den aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien hängt der Beginn einer ART hauptsächlich von den folgenden Faktoren ab: symptomatische HIV-Infektion (CDC Stadium B oder C), Viruslast, Hepatitis B oder C-Koinfektion, fortgeschrittenes Alter (> 50 Jahre), erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder vorliegende Schwangerschaft (Tabelle 3-4). Die CD4-Zellzahl bestimmt dabei die zeitliche Dringlichkeit des Therapiebeginns.

Symptomatische HIV-Patienten sollten grundsätzlich und so früh wie möglich antiretroviral behandelt werden. Ein generelles Abraten vom Beginn bzw. dem Einsatz einer ART aufgrund bestimmter CD4-Zellzahlen erfolgt nicht. So sollte auch trotz hoher CD4-Zellzahlen (> 500 /µl) eine ART erfolgen. Für alle Patienten mit einer CD4-Zellzahl von unter 500 /µl soll eine ART erfolgen. Für diese Patienten ist die CD4-Zellzahl sozusagen ein Maß für die Dringlichkeit, mit der die ART eingeleitet werden soll. Für HIV-Patienten mit einer CD4-Zellzahl < 350/µl soll die Therapie rasch eingeleitet werden. Für Patienten mit weniger als 200 CD4-Zellen/µl besteht ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko und daher soll die Therapie dringlich erfolgen. Das Unterschreiten dieser kritischen Grenze soll generell und prioritär vermieden werden. (15)

Tabelle 3-4: Therapieindikation und -beginn

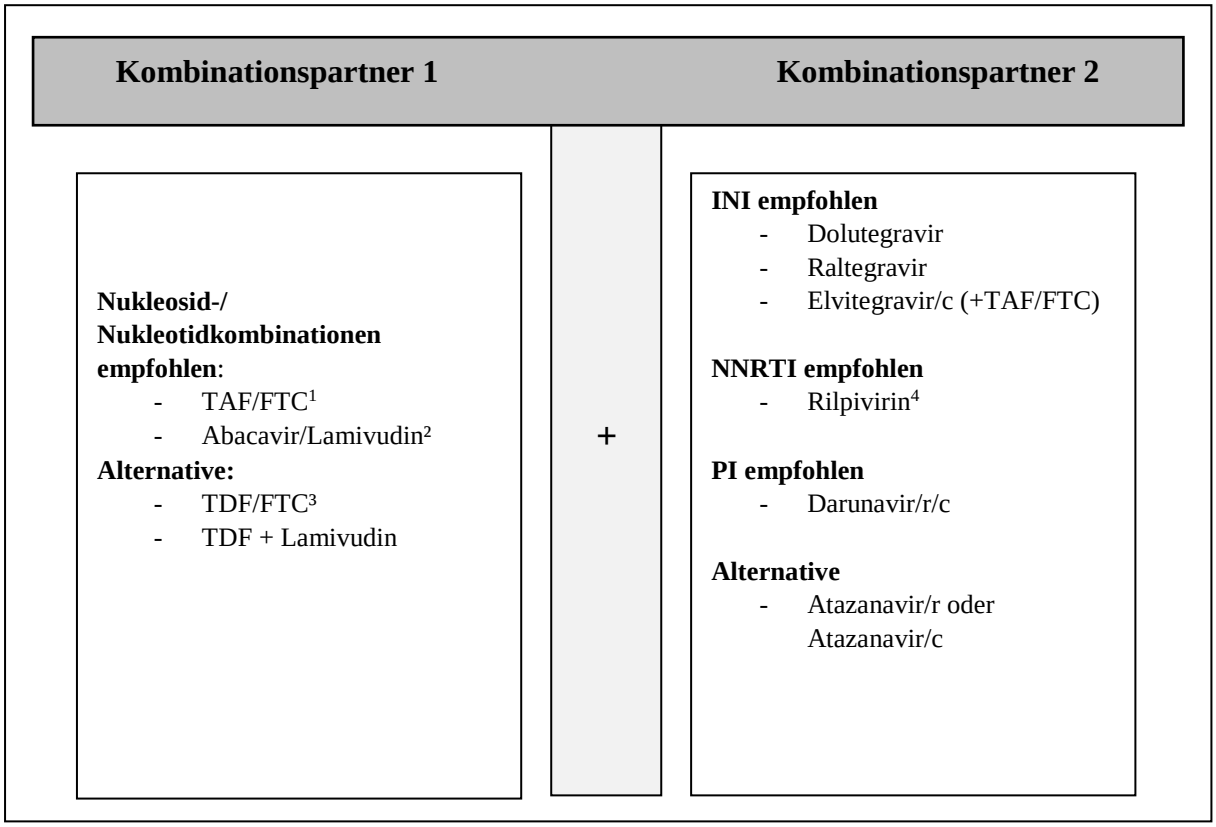
Klinik	CD4+ T-Lymphozyten/µl	ART
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B), HIV-Nephropathie, HAND	Alle Werte	Soll erfolgen
Asymptomatische Patienten	< 500	Soll erfolgen
	> 500	Sollte erfolgen
Akutes retrovirales Syndrom mit schwerer/lang dauernder Symptomatik	Alle Werte	Sollte erfolgen
Asymptomatische/geringe symptomatische Serokonversion	Alle Werte	Kann erfolgen

Quelle: Deutsch-Österreichische Leitlinien (15).

Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) ergeben, dass im Jahr 2016 insgesamt 86 % der HIV-Diagnostizierten in Deutschland antiretroviral behandelt wurden (9) (s. auch Abschnitt 3.2.4).

Für die Initialtherapie (nicht vorbehandelte Patienten) geben die Deutsch-Österreichischen Leitlinien die folgenden Empfehlungen (siehe Abbildung 3-3).

Abbildung 3-3: Empfohlene und alternative Wirkstoffkombinationen



[1] Kein Einsatz bei Schwangerschaft
[2] Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml oder hohem kardiovaskulärem Risiko
[3] TDF = Tenofovir-Disoproxil-Fumarat, - Phosphat, -Maleat oder –Succinat, auch in Eintablettenregimen (TDF/FTC/RPV; TDF/FTC/EVG/c)
[4] Nicht bei HIV-RNA >100.000 Kopien/ml (keine Zulassung)

Quelle: (15)

Diese genannten Therapieempfehlungen gelten zunächst für die Initialtherapie, finden jedoch auch bei Therapieumstellungen Anwendung, indem aus den vorhandenen Optionen - unter Beachtung von patientenindividuellen Faktoren - bestmöglich wirksame und verträgliche Therapieoptionen identifiziert werden, die zudem in Bezug auf die Therapieadhärenz die besten Erfolgsaussichten beinhalten (ggfs. Vereinfachung der Therapie erwägen) (15). Grundsätzliches Ziel einer Umstellung ist die Erhaltung der Virussuppression, Beseitigung oder Verbesserung von Nebenwirkungen, Verbesserung von Komorbiditäten und Verbesserung der Lebensqualität (15).

In den deutsch-österreichischen Leitlinien wird ausgeführt, dass bei stabil virologisch supprimierten Patienten ein Therapiewechsel aufgrund von Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzprobleme, Schwangerschaft, Begleittherapien oder potentielle Interaktionen oder bei einem Wunsch nach Therapievereinfachung notwendig werden kann. Umstellungen sind dann unproblematisch, wenn in Vergleichsstudien eine vergleichbare Wirksamkeit gezeigt wurde Für Dolutegravir/Rilpivirin wird das Vorliegen solcher adäquaten

Studienergebnisse explizit erwähnt (15). Auch zum Therapiewechsel nach Therapieversagen geben die deutsch-österreichischen Leitlinien detaillierte Empfehlungen (15).

In der aktuellen Leitlinie der European AIDS Clinical Society (EACS) werden zu den Umstellszenarien genauere Empfehlungen gegeben und es wird speziell nach der Situation unterschieden, in der die Umstellung erfolgen soll (22). Es kommen Therapieumstellungen nach virologischem Versagen und Umstellungen bei bestehender Virussuppression (sogenanntem Switch) in Frage:

Therapieumstellung nach virologischem Therapieversagen:

In der Situation mit unvollständiger Suppression bei Patienten (> 200 Kopien/ml) innerhalb von ca. sechs Monaten nach Therapiebeginn oder einem Rebound der Viruslast (> 50 Kopien/ml nach vorher nicht nachweisbarer Viruslast) sollte die ART umgestellt werden. Das Ziel der Umstellung auf aktive und potentiell aktive Medikamente bzw. Kombinationen ist es, innerhalb von sechs Monaten eine Viruslast von < 50 Kopien/ml zu erreichen. Dafür sollen mindestens zwei, bevorzugt aber drei aktive Substanzen im neuen Therapieregime enthalten sein, wobei die Resistenzmuster zu berücksichtigen sind. Wenn mehrere Optionen für das neue Therapieregime verfügbar sind, dann ist anhand der folgenden Kriterien zu entscheiden: Einfachheit des Regimes, Beurteilung des Toxizitätsrisikos, der Arzneimittelwechselwirkungen und zukünftiger Salvage-Therapieoptionen. (22)

Therapieumstellung bei Patienten mit Virussuppression:

Auch bei Patienten mit bestehender Virussuppression können Therapieumstellungen medizinisch indiziert und empfohlen sein. Gründe für eine Therapieumstellung bei diesen Patienten können eine dokumentierte Toxizität, Arzneimittelwechselwirkungen, geplante Schwangerschaften, Vereinfachung der Therapie, Altern und/oder Komorbidität oder Prophylaxe von Langzeittoxizität sein. In bestimmten Konstellationen kann auch der Beginn einer HCV-Therapie ein Umstellgrund sein. Dolutegravir ist in Verbindung mit Rilpivirin bereits als Medikamentenklassen-sparende Umstellungstherapie uneingeschränkt für virologisch supprimierte Patienten empfohlen (22).

Auch die aktuelle Version (von Oktober 2017) der Leitlinie des US-amerikanischen *Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services* (im Folgenden kurz als DHHS-Leitlinien bezeichnet) gibt bereits detaillierte Empfehlungen in der Switch-Situation virologisch supprimierter Patienten (23). Für Patienten, die virologisch supprimiert sind wird die Kombination DTG/RPV als angemessene Option empfohlen falls der Einsatz von NRTI nicht erwünscht und eine Resistenz sowohl gegenüber NNRTI als auch INI nicht vorliegt oder vermutet wird. Monotherapien (mit PI oder INI) oder das 2-Drug Regimen (2DR) bestehend aus geboostertem Atazanavir und Raltegravir werden ausdrücklich nicht empfohlen. (23)

Charakterisierung der Zielpopulation

Aufgrund der Zulassung von Juluca umfasst die Zielpopulation die erwachsenen Patienten, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert und virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen (24). DTG/RPV ist damit für bereits vorbehandelte Patienten zugelassen. (25) Bedingt durch die durch den G-BA festgelegte zVT werden innerhalb des Anwendungsgebietes zwei Teilpopulationen von Patienten mit bzw. ohne Umstellindikation getrennt betrachtet. Eine Umstellindikation liegt laut G-BA-Festlegung dann vor, wenn aufgrund von Verträglichkeits- oder Adhärenzproblemen die Therapie gewechselt werden muss. Therapieversagen bzw. Resistenzbildungen sind selbstverständlich ebenfalls sehr wesentliche Umstellindikationen, jedoch sind diese im Rahmen der Zulassung von DTG/RPV explizit ausgeschlossen.

Bei der Unterteilung innerhalb der Indikation für DTG/RPV in zwei Teilpopulationen (mit bzw. ohne Umstellindikation), die der G-BA im Rahmen der Festlegung der zVT vorgenommen hat, werden als Umstellindikation nur bestehende Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten genannt (26). Es ist dabei jedoch hervorzuheben, dass in der EACS-Leitlinie zusätzlich vier Umstellindikationen genannt werden, die sich in Übereinstimmung mit dem Hintergrund des Wirkstoff-sparenden Therapiekonzepts bei lebenslanger Therapie auf zukünftige Ereignisse beziehen (22). Insofern wird in EACS anerkannt, dass im Rahmen der modernen HIV-Therapie nicht nur bereits eingetretene Konstellationen/Komplikationen eine Therapieumstellung im vorliegenden Indikationsgebiet (virologisch supprimierte Patienten) begründen, sondern auch zukünftige Ereignisse. Eine solche Umstellung der Therapie verfolgt dann zum einen das Ziel, diese zukünftigen Komplikationen zu vermeiden, zum anderen aber auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern oder spätere Komorbiditäten besser therapieren zu können. Auch in der deutsch-östereichischen Leitlinie werden mit Therapieversagen, Adhärenzprobleme, eingetretene oder geplante Schwangerschaft, Begleittherapie und potentiellen Arzneimittelinteraktionen mehrere Gründe für eine Änderung der Therapie genannt, die ebenfalls nicht in ihrer Gesamtheit bereits vorliegen müssen, sondern den zukünftigen Therapieverlauf antizipierend berücksichtigen (15). Die Praxisrelevanz der Unterteilung der Patienten in der vorliegenden Indikation nach der engen Auslegung der Umstellindikation wie vom G-BA vorgenommen (26), ist angesichts der grundsätzlichen Änderung der Therapiestrategie, die insbesondere durch die DTG/RPV-Therapie im Rahmen von 2DR beschrieben wird, unter oben genannten Gesichtspunkten fraglich. Der vorausschauenden Umstellung der ART auf ein 2DR kommt im Patientenkollektiv der vorliegenden Indikation ebensolche medizinisch-therapeutische Bedeutung zu, wie der unmittelbaren Reaktion auf bereits eingetretene Ereignisse.

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.

Die HIV-Infektion als chronische, potentiell tödlich verlaufende Erkrankung verlangt nach Therapieoptionen, die lebenslang (ab Diagnosestellung) und möglichst ohne Unterbrechungen gegeben werden (15, 27, 28). Seit Ende der 1980er Jahre erfolgt die Behandlung der HIV-Infektion durch ART. Mittlerweile steht eine Vielzahl an antiretroviralen Substanzen in den unterschiedlichen Substanzklassen (NRTI, NNRTI, PI, INI, EI) zur Verfügung, wodurch die Morbidität und Mortalität durch HIV/AIDS im Laufe der letzten Jahrzehnte immer weiter zurückgegangen ist. Eine vollständige und dauerhafte Eradikation aller HI-Viren ist dennoch nicht möglich. Damit einhergehend sind jedoch die Anforderungen an neue antiretrovirale Arzneimittel durch Therapievereinfachung und geringere Toxizität - bei gleichbleibender oder verbesserter Wirksamkeit - gestiegen.

Durch die Eigenschaft des HI-Virus immer neue Mutationen zu entwickeln und Resistenzen gegenüber verschiedenen Substanzen und kompletten Medikamentenklassen zu bilden sowie die mitunter schweren kurz- und langfristigen Nebenwirkungen durch die Einnahme der Medikamente, ist der Bedarf an neuen potenten, gut verträglichen, antiretroviralen Substanzen jedoch weiterhin gegeben. Auch bei den pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften, die u.a. die Art und Häufigkeit der Einnahme sowie die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten beeinflussen, besteht Verbesserungspotenzial, insb. vor dem Hintergrund einer zunehmden längeren Lebenserwartung von HIV-positiven Menschen und den damit einhergehenden Begleiterkrankungen.

Es ist daher unumgänglich, die ART von Beginn an individuell auf den einzelnen Patienten abzustimmen. Hierbei kommt der Erfahrung des behandelnden Arztes eine besondere Rolle zu, die jedoch nur auf der Basis einer ausreichenden Zahl von Therapieoptionen langfristig erfolgreich angewandt werden kann, was die Wirksamkeit und Verträglichkeit betrifft. Die Zusammensetzung der individuell geeigneten ART gestaltet sich trotz der bereits breiten Palette an antiretroviralen Substanzen nach einer oder mehreren Therapieumstellungen weiterhin als therapeutische Herausforderung. Hier zeigt sich nochmals die besondere Bedeutung der Vermeidung von Resistenzentwicklungen als Therapieziel. Mangelnde Behandelbarkeit führt unmittelbar zu Folgekomplikationen bis hin zum Tod und ist daher unmittelbar patientenrelevant. Diese Phänomene sind aus anderen Gebieten der Infektiologie gut bekannt, wie z. B. der Tuberkulose oder MRSA-Infektionen und erfahren gerade aktuell eine erhöhte Aufmerksamkeit, da sich weltweit auf Populationsniveau zeigt, dass absehbar zu wenig Therapieoptionen für eine effektive Antibiose bereitstehen werden. Dies soll nochmals betonen, dass zusätzlich zur möglichst effektiven Hemmung der Virusreplikation

(Viruslastsenkung) die Resistenzvermeidung ein zentrales und patientenrelevantes Therapieziel ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Vermeidung des Auftretens von Resistenzmutationen ein von der Viruslastsenkung unabhängiger Faktor ist, bzw. nicht vollständig damit abgebildet wird, da es hier substanzspezifische Unterschiede hinsichtlich der sogenannten Resistenzbarriere gibt (29, 30). Darüber hinaus wurde mehrfach gezeigt, dass eine bessere Verträglichkeit, verringerte Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und die Vereinfachung des Einnahmemodus (weniger Tabletten, möglichst selten am Tage) gleichzeitig nicht nur die wesentlichen Faktoren aus Sicht der Patienten (Patientenpräferenz) sind, sondern durch eine verbesserte Adhärenz eine wesentliche Rolle bei der Vermeidung der Resistenzbildung spielen (31-36).

Das zu bewertende Arzneimittel DTG/RPV ist die Festkombination aus dem INI Dolutegravir und dem NNRTI Rilpivirin. DTG/RPV ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen (25).

Der Wirkstoff Dolutegravir als Bestandteil der Festkombination DTG/RPV gehört zu den INIs, die am Prozess der viralen DNA-Integration ansetzen und den Einbau der viralen DNA in das Genom der Wirtszelle blockieren. Es hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer bei der Integration der retroviralen DNA hemmt (25). Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren werden dadurch unterbunden. Im Rahmen einer ART wird der Einsatz eines INI in Kombination mit zwei NRTI als Initialtherapie empfohlen bzw. kann ein INI als Bestandteil einer individuellen ART bei vorbehandelten Patienten gegeben werden (15).

Neben Dolutegravir sind in der Klasse der INIs weitere Vertreter verfügbar. Aktuell sind Raltegravir (Isentress®) und Elvitegravir (Stribild®, Genvoya®) in Deutschland zur Therapie des HIV zugelassen. Die klinischen Daten bescheinigen den INIs hohes Potential bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit/Sicherheit (37-40) – Daten zu Langzeittoxizitäten stehen jedoch noch aus. Ein Nachteil von Raltegravir ist dessen niedrige Resistenzbarriere. So traten unter Raltegravir vermehrt Virusdurchbrüche bei mit PI vorbehandelten Patienten auf, deren Viruslast zum Zeitpunkt der Therapieumstellung unterhalb der Nachweisgrenze lag. Das ist das Ergebnis der SWITCHMRK-Studien, bei denen PI-vorbehandelte Patienten (Lopinavir + Ritonavir) entweder auf Raltegravir umgestellt oder weiterhin mit Lopinavir + Ritonavir behandelt wurden (41). Zudem muss Raltegravir zweimal täglich gegeben werden (für eine spezifische Patiententeilpopulation mittlerweile auch als einmal tägliche Gabe verfügbar), was die Integration dieser Substanz in einer gängigen einmal täglichen ART für die Mehrheit der Patienten unmöglich macht. Auch Elvitegravir besitzt ein ähnlich fragiles Resistenzprofil wie Raltegravir, und die Bildung möglicher Kreuzresistenzen zwischen diesen zwei Substanzen scheint problematisch (3, 39, 42). Die Einnahme von Elvitegravir ist abhängig von Mahlzeiten und nur die gemeinsame Gabe von Elvitegravir zusammen mit einem

pharmakokinetischen Booster (Cobicistat oder Ritonavir), erlaubt die einmal tägliche Dosierung. Die erforderliche zusätzliche Gabe des Boosters führt zu einem vermehrten Auftreten von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (43). Aus diesen Gründen wird die Entwicklung weiterer INIs angestrebt, vor allem mit dem Ziel effektiver ART mit einer höheren genetischen Barriere und einem besseren pharmakologischen Profil (39, 42, 44). Dolutegravir weist nach heutigem Wissensstand eine höhere Resistenzbarriere auf als andere INIs (39, 45). Auch Kreuzresistenzen sind weniger ausgeprägt (39, 46). Darüber hinaus vereint Dolutegravir die überzeugende Wirksamkeit mit einem zugleich besonders schnellen Wirkeintritt und einem günstigen Nebenwirkungsprofil (47).

Der Wirkstoff Rilpivirin als zweiter Bestandteil der Festkombination DTG/RPV ist ein wirksamer und gut verträglicher Nicht-Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) von HIV-1. Die Wirkung von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive Hemmung der HIV-1-Reverse-Transkriptase vermittelt. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen α, β und γ (48). Im Rahmen einer ART bei nicht-vorbehandelten Patienten wird Rilpivirin in Kombination mit zwei NRTI empfohlen. Bei vorbehandelten Patienten sind die Festkombinationen Eviplera® und Odefsey® zugelassen (15).

Neben Rilpivirin sind in der Klasse der NNRTI aktuell noch Efavirenz (Sustiva®), Nevirapin (Viramune®) und Etravirin (Intelence®) in Deutschland zugelassen. Alle NNRTI binden in der gleichen NNRTI-Bindetasche und inhibieren die Reverse-Transkriptase-Funktion durch allosterische Hemmung (49). Rilpivirin hat im Vergleich mit den anderen Vertretern der NNRTI-Klasse ein besseres Resistenzprofil und hat bei mehreren NNRTI-Mutationen keine reduzierte Effektivität (50). Andere NNRTI wie z. B. Efavirenz weisen generell eine niedrige Resistenzbarriere auf, die innerhalb weniger Wochen zu Resistenzen sowie Kreuzresistenzen innerhalb der Substanzklasse führen kann (30, 51). Die Therapie mit Efavirenz führt oftmals zum Auftreten von Schlafstörungen, Benommenheit, Depressionen oder suizidalen Gedanken bzw. Suizidversuchen (52). Die weiteren NNRTI-Vertreter weisen ebenfalls ein nachteiliges Nebenwirkungsprofil auf. So wird bei Nevirapin eine erhöhte Lebertoxizität beobachtet (15). Darüber hinaus muss Nevirapin entgegen den beobachteten Patientenpräferenzen (33) zweimal täglich eingenommen werden, was zu einer höheren Anforderung an die Therapietreue der Patienten führt (53). Ein weiterer zugelassener Vertreter der NNRTI-Klasse ist Etravirin. Etravirin wird wie Nevirapin ebenfalls zweimal täglich in Verbindung mit einer Mahlzeit eingenommen und ist nur in Kombination mit einem geboosterten PI (und anderen antiretroviralen Arzneimitteln) zugelassen. Die Therapie mit Etravirin führt oftmals zu schweren Hautausschlägen (54). In den klinischen Daten zeigte Rilpivirin eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber den anderen NNRTI-Vertretern wie z. B. Efavirenz, bei gleichzeitiger Verbesserung der Verträglichkeit sowie verbesserter Lebensqualität und Therapiezufriedenheit der Patienten (55, 56).

Gemäß aktuell gültiger Leitlinien und Empfehlungen (15, 22) sollte eine ART aus einer Kombination von zwei NRTI bestehen sowie einem NNRTI, einem PI oder einem INI. Dieses Prinzip gilt für die initiale Therapie als auch im Wesentlichen für die Therapie für

vorbehandelte Patienten (unter Berücksichtigung der genauen Zulassung und dem Prinzip, dass stets eine effektive Therapiekombination aus mindestens zwei Wirkstoffklassen gefunden werden muss). Grundsätzlich wird bei HIV-Patienten unterschieden in nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten.Therapie-naive (nicht-vorbehandelte) Patienten sind solche, die erstmalig auf eine ART eingestellt werden, wohingegen vorbehandelte Patienten im Vorfeld bereits eine ART erhalten haben. Die Umstellungsgründe können dabei unterschiedlicher Natur sein, wie beispielsweise Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, Wunsch nach Therapievereinfachung, virologisches Versagen, Resistenzbildung und Nebenwirkungen. Detaillierte Empfehlungen – soweit sie für eine individuelle Therapieauswahl möglich sind – zu Therapieumstellungen in den Situationen nach virologischem Versagen oder bei bestehender Virussuppression sind in der aktuellen EACS-Leitlinie angegeben (22).

Durch die Eigenschaft des HI-Virus immer neue Mutationen zu entwickeln und Resistenzen gegenüber verschiedenen Medikamentenklassen zu bilden sowie die mitunter schweren kurz- und langfristigen Nebenwirkungen, ist der therapeutische Bedarf an neuen hoch wirksamen und gut verträglichen, antiretroviralen Substanzen weiterhin gegeben, insbesondere durch die lebenslange Therapie in Verbindung mit der gestiegenen Lebenserwartung von HIV-Patienten. Auch bei den pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften, die u. a. die Art und Häufigkeit der Einnahme sowie die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten beeinflussen, besteht Verbesserungspotenzial. Insbesondere auf Grund von Resistenzen und Kreuzresistenzen besteht weiterhin ein hoher Bedarf für die Entwicklung neuer antiretroviraler Substanzen bzw. Substanzkombinationen (42). Nebenwirkungen sowie die Einnahmemodalität können sich negativ auf die Adhärenz des Patienten auswirken und spielen somit eine wichtige Rolle bei der Wahl der geeigneten Therapie. Letztlich können Adhärenzprobleme und Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund eines (ggfs. nur zeitweise bestehenden) Wirksamkeitsverlusts zu Resistenzbildung und schließlich einem Therapieversagen führen. Dies macht einen Wechsel des Therapieregimes erforderlich und bedeutet in der Regel auch, dass der Patient für seine weitere Behandlung wertvolle Substanzen und/oder komplette Wirkstoffklassen nicht mehr zur Verfügung hat, sein Spektrum an Therapieoptionen also eingeschränkt ist, was wiederum einen Anstieg des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos mit sich bringt. Auch aus Sicht des Patienten selbst ist es darum besonders wichtig, Therapieoptionen zu vermeiden, die aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Substanzen zu Therapieversagen führen können (57).

Gegenwärtige ART-Regime bestehen in der Regel aus drei Wirkstoffen. Dies entspricht den Empfehlungen aktueller Leitlinien (15, 22). Die unterschiedlichen ART-Regime zeigen eine hohe Wirksamkeit, führen aber in Anbetracht von akuten oder Langzeit-Toxizitäten oder eingeschränkter Verfügbarkeit weiterer Therapieoptionen zu kritischen Fragen innerhalb der HIV-Community und zur Suche nach Substanzsparenden Therapieoptionen bei gleichbleibend sehr hoher Potenz bezüglich der anhaltenden Suppression der Virusreplikation. In diesem Zusammenhang stellt die neue Kombination DTG/RPV einen neuen Ansatz in der Therapie dar. DTG/RPV ist die erste zugelassene Festkombination aus nur zwei Wirkstoffen für virologisch supprimierte Patienten. Dabei vereint DTG/RPV zwei sehr gut etablierte

antiretrovirale Substanzen mit besonders vorteilhaften Eigenschaften bezüglich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Dolutegravir ist der zurzeit führende INI mit überlegener Wirksamkeit, besonders hoher Resistenzbarriere und sehr guter Verträglichkeit im Vergleich zu anderen Vertretern der INI-Klasse (58). Rilpivirin ist ein wirksamer und gut verträglicher NNRTI (59). In zwei randomisierten, unverblindeten Studien (SWORD-1 und SWORD-2) demonstrierte DTG/RPV eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber CAR (Current Antiretroviral Therapy, Fortführung der bestehenden ART) bei gleichzeitiger Substanzeinsparung und Einfachheit in der Therapie durch die tägliche Einnahme von nur zwei Tabletten (nach Zulassung der hier dargestellten neuen Festkombination Juluca wird dies nur noch eine Tablette sein). Dadurch sind bestmögliche Voraussetzungen für eine hohe Adhärenz gegeben (60). Mit DTG/RPV steht erstmals eine Kombination zur Verfügung, die mit nur zwei Substanzen eine vergleichbare (nicht-unterlegene) antiretrovirale Wirksamkeit wie Regimes aus drei oder mehr Komponenten erzielt. Die Relevanz von DTG/RPV wird ebenfalls durch die ermittelten Patientenpräferenzen bestätigt. So ergab eine Studie zur Ermittlung von Patientenpräferenzen mithilfe der Discrete-Choice-Methode, dass Therapieoptionen, die zu einer raschen Absenkung der Viruslast sowie einem schnellen Anstieg der CD4-Zellzahlen führen, von Patienten signifikant präferiert werden (35). Des Weiteren spielen geringere Nebenwirkungen, eine einfache Therapie, Verbesserung der Lebensqualität und Vermeidung von Langzeit-Toxizitäten eine entscheidende Rolle für Patienten (33, 35). So gaben auch im *Positive Persepctives Survey* 70% der daran beteiligten 140 Patienten mit HIV aus Deutschland an, wegen Langzeit-Toxizitäten ihrer bestehenden ART besorgt zu sein (61). Bezüglich der Wichtigkeit von möglichen (zukünftigen) Verbesserungen der HIV-Medikation wurde von diesen Patienten der Aspekt „Reduktion der Langzeit-Effekte der HIV-Medikamente auf meinen Körper“ mit einem Gewicht von 23,2 % als am bedeutendsten von insgesamt acht Faktoren eingestuft (61). Darüber hinaus wird DTG/RPV bereits in den europäischen Leitlinien als substanzsparende Therapiestrategie empfohlen (22) und als Option auch in den deutsch-österreichischen Leitlinien als für virologisch supprimierte Patienten unproblematisch erwähnt (15).

Primärziel einer ART ist die maximale virologische Suppression. Sie erfolgt lebenslang und im Idealfall ohne Unterbrechung (ab Diagnosestellung). Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass sich die HIV-Infektion von einer tödlichen Krankheit zu einer chronischen Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung entwickelt hat. Ungeachtet dessen bleibt die individuelle Wahl und Anpassung der ART eine Herausforderung, nicht nur im Hinblick auf die virologische und (die dadurch vermittelte) immunologische Wirksamkeit, sondern vor allem auf die Verträglichkeits- und Sicherheitsprofile der eingesetzten Substanzen und die notwendige dauerhafte Adhärenz. Die substanzsparende und – bedingt durch die einmalige Einnahme einer Tablette pro Tag – einfache Therapie mit DTG/RPV deckt insbesondere langfristig diesen medizinischen Bedarf.

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.

HIV-Infektionen gehören zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten, deren Meldestatus regelmäßig vom RKI veröffentlicht wird. Die jeweiligen Infektionsepidemiologischen Jahrbücher (62) sowie die Epidemiologischen Bulletins (9) stellen eine solide Datenbasis zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz dar. Darin werden die Zahlen des jeweiligen Vorjahres vor dem Publikationsdatum angegeben.

Zusätzlich können seit 2015 detaillierte Datenbankabfragen mit dem Programm bzw. der Webseite SurvStat@RKI 2.0 (im Folgenden kurz als „SurvStat“ bezeichnet) zu den Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz durchgeführt werden (63). Damit können bestimmte Details der Meldedaten u.a. zu HIV-Infektionen, bei denen es sich um meldepflichtige Ereignisse handelt, spezifisch abgefragt werden. Die Daten werden monatlich aktualisiert, so dass diese Quelle die aktuellste und exakteste Angabe der Zahl der (Neu-) Infizierten mit dem HI-Virus in Deutschland ermöglicht. Prinzipiell lässt sich darüber die Inzidenz HIV-Infizierter ermitteln, jedoch kann die Zahl der Neuinfizierten auch über längere Zeiträume subsummiert werden. Der Zeithorizont reicht jedoch nur bis zum Jahr 2001 zurück, was für die Ermittlung der Prävalenz HIV-infizierter erwachsener Personen in Deutschland deutlich zu kurz ist. Außerdem können später verstorbene HIV-Infizierte nicht abgezogen werden, da die Zahl im SurvStat nicht bekannt ist. Somit wird SurvStat für das Dossier nur für die Ermittlung der Inzidenz HIV-1-Infizierter herangezogen. Angaben zur Prävalenz werden dem aktuellsten Epidemiologischen Bulletin mit diesen Angaben bzw. dem aktuellen Infektionsepidemiologischen Jahrbuch – beides Publikationen des RKI – entnommen.

Prävalenz

Die Prävalenz der Personen, die zum Ende 2016 in Deutschland mit einer HIV-Infektion lebten beträgt 88.400 (95%-Konfidenzintervall: 81.500 - 94.700) (9). Die Entwicklung der Prävalenz der in Deutschland mit HIV lebenden Personen im zeitlichen Verlauf ist in Abbildung 3-4 - beginnend mit dem Jahr 1980 bis inklusive 2016 sowie in 5-Jahresintervallen des Alters der Personen - dargestellt.

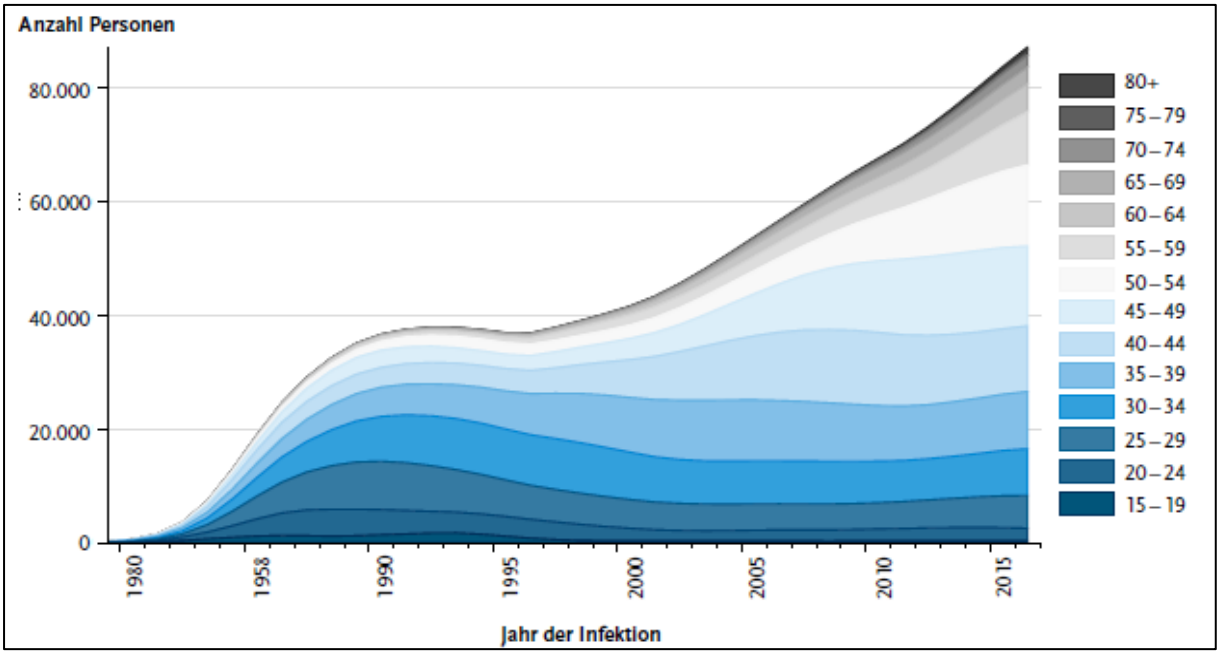
Numerisch sind die Prävalenzen im Verlauf für die Jahre 2012 bis 2016 (letzte verfügbare Angabe) in Tabelle 3-5 dargestellt. Von den 88.400 in Deutschland im Jahr 2016 mit HIV lebenden Personen sind ca. 71.900 (95%-Konfidenzintervall 66.400 – 76.700) Männer und ca. 16.600 (95%-Konfidenzintervall 14.900 – 18.000) Frauen (9). Das RKI weist darauf hin, dass

Angaben von Daten zu Teilgruppen (wie dem Geschlecht) durch Rundungen dazu führen können, dass die Addition nicht exakt zur Gesamtzahl führt (9). Die Zahl der in Deutschland mit HIV lebenden Männer ist also wesentlich größer als die der Frauen (ungefähr viermal so viele Männer wie Frauen).

Aus den Angaben in Tabelle 3-5 leiten wir ab, dass die Prävalenz von Menschen mit HIV in Deutschland pro Jahr im Mittel um ca. 1.500 bis 3.000 Personen zunimmt, wobei Schwankungen in dieser Zahl u.a. durch den (jeweils leicht unterschiedlichen) konkreten Berichtszeitpunkt und Verschiebungen im Meldeverhalten begründet sein können. Die Zunahme um im Mittel knapp 3.000 Personen mit HIV pro Jahr deckt sich sehr gut mit der mittleren Zahl an Neuinfizierten pro Jahr abzüglich der mittleren Zahl verstorbener Personen mit HIV pro Jahr (ca. 3.400 – ca. 500 = 2.900) (9).

Insgesamt sind für diese Prävalenz-Angaben summarisch alle Personen gezählt, die HIV infiziert sind, also nicht eingeschränkt auf die im Indikationsgebiet liegenden HIV-1-Infektionen. Diese Angaben sind aus den Quellen des RKI nicht verfügbar. Aus den im Folgenden dargestellten Inzidenzdaten aus der Abfrage über SurvStat ergibt sich jedoch, dass es insgesamt äußerst wenige inzidente Patienten mit HIV-2 oder anderen Virus-Varianten gibt. In SurvStat ist die Abfrage separat nach dem Erreger möglich (63). Im Folgenden wird die Angabe der Zahl der Patienten in Deutschland, die mit HIV leben mit der Zahl der Patienten mit einer HIV-1-Infektion gleichgesetzt, obwohl Letztere dadurch geringfügig geringer wäre. Dies ist dadurch begründet, dass eine Abfrage in SurvStat nach den Erreger-Typen für inzidente Patienten ergab, dass beispielsweise 2016 nur ca. 0,3 % aller Personen mit HIV nicht HIV-1 infiziert sind (exakt nur 10 von 3.440 inzidenten Patienten im Jahr 2016 (64)). Damit wird ein konservativer, d. h. die Prävalenz und damit die abzuleitende Patientenzahl geringfügig überschätzender Ansatz gewählt.

Abbildung 3-4: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 1980 bis 2016 nach 5-Jahres-Altersgruppen



Quelle: (9)

Tabelle 3-5: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 2012 bis 2016

	2012	2013	2014	2015	2016
Patienten, die mit HIV/AIDS leben	78.000 (66.000-91.000)	80.000 (69.000-91.000)	83.400 (77.000-91.200)	84.700 (78.300-91.100)	88.400 (81.500-94.700)
Männer	63.000 (53.000-74.000)	65.000 (56.000-75.000)	68.400 (63.200-74.700)	69.500 (64.500-74.600)	71.900 (66.400-76.700)
Frauen	15.000 (12.000-17.000)	15.000 (12.000-17.000)	15.100 (13.700-16.800)	15.200 (13.900-16.800)	16.600 (14.900-18.000)
Kinder (< 15 Jahre)	200	200	k.A.	k.A.	k.A.
Todesfälle	550	550	480 (460-510)	460 (440-480)	460 (430-490)

Quellen: (9, 65-68)

Inzidenz

Die Anzahl der 2011 bis 2017 neu mit HIV-1 infizierten Personen (d. h. die pro Jahr inzidenten Patienten) ist in Tabelle 3-6 pro Geschlecht und summarisch dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass die Meldungen für 2017 zum Abfragedatum 24.11.2017 noch nicht vollzählig sein konnten. Da die aktuellsten Meldedaten (Angaben aktueller als 2016) zu HIV in SurvStat seit ca. Mitte Februar 2018 nicht mehr zur Verfügung standen, war eine Aktualisierung der Angaben zum Einreichungszeitpunkt des Dossiers leider nicht möglich.

Betrachtet man die Angaben für das Jahr 2016 im Vergleich zu 2015, so kann ein leichter Rückgang der Zahl der Neuinfizierten festgestellt werden. Dies auch, wenn man den Vergleich zu 2014 mit heranzieht: Die Angabe für 2016 liegt noch unter dem Wert für 2014. Das RKI konstatiert, dass der 2015 zu verzeichnende Anstieg auf verstärkte Zuwanderung in diesem Jahr zurückzuführen ist, jedoch insgesamt – auch wegen des Rückgangs der Zuwanderung seit 2015 – von einem leichten Rückgang auszugehen sei (62).

Tabelle 3-6: Anzahl von Patienten mit HIV-1 Neuinfektionen pro Jahr und Geschlecht

	Jahr						
Geschlecht	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017***
männlich	2200	2448	2611	2799	2893	2685	1768
weiblich	402	428	556	636	729	682	425
Gesamt	2602	2876	3167	3435	3622	3367	2193

* Das Berichtsjahr 2017 war zum Abfragedatum am 24.11.2017 noch nicht komplett und sollte daher noch nicht interpretiert werden. Da die aktuellsten Meldedaten zu HIV in SurvStat seit ca. Mitte Februar 2018 nicht mehr zur Verfügung standen, war eine Aktualisierung der Angaben zum Einreichungszeitpunkt des Dossiers leider nicht möglich.
Quelle: (69)

In Tabelle 3-7 sind die Inzidenzen für die Jahre 2011 bis 2017 auch getrennt für die Geschlechter dargestellt. An diesen Angaben zeigt sich ebenfalls sehr deutlich (wie bereits in Tabelle 3-6), dass die Inzidenz bei den Männern deutlich höher liegt, als bei Frauen. Jedoch ist das Verhältnis der Inzidenzen bezüglich der Geschlechter rückläufig (Verhältnis Männer zu Frauen war 2011 ca. sechsfach und ist 2016 ca. vierfach), d. h. bei seit 2013 eher konstanter Inzidenz für Männer ist die Inzidenz für Frauen in diesem Intervall angestiegen.

Tabelle 3-7: Inzidenz der HIV-1 Neuinfektionen pro Jahr und Geschlecht (pro 100.000 Einwohner)

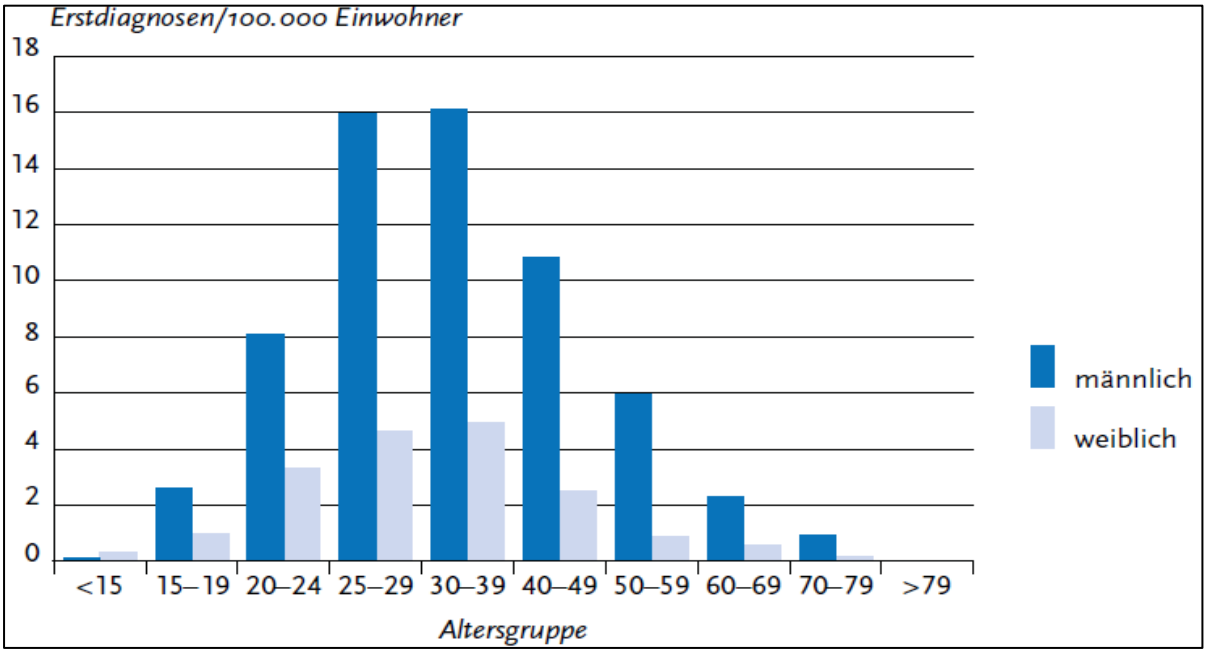
	Jahr						
Geschlecht	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017***
männlich	6,58	7,49	7,95	8,45	8,6	7,98	5,25
weiblich	1,14	1,23	1,59	1,82	2,07	1,94	1,21
Gesamt	3,79	4,26	4,68	5,05	5,26	4,89	3,19

* Das Berichtsjahr 2017 war zum Abfragedatum am 24.11.2017 noch nicht komplett und sollte daher noch nicht interpretiert werden. Da die aktuellsten Meldedaten zu HIV in SurvStat seit ca. Mitte Februar 2018 nicht mehr zur Verfügung standen, war eine Aktualisierung der Angaben zum Einreichungszeitpunkt des Dossiers leider nicht möglich.
Quelle: (69)

Zur Veranschaulichung der Altersabhängigkeit der Inzidenz ist in Abbildung 3-5 graphisch dargestellt, dass die höchste Inzidenz im Altersbereich zwischen dem 25. und 49. Lebensjahr besteht und dann mehr oder weniger symmetrisch bei niedrigerem bzw. höherem Lebensalter

abfällt. Diese Altersabhängigkeit gilt qualitativ für Frauen und für Männer, wobei die zwischen den Geschlechtern schon generell demonstrierte deutliche Verschiebung zu jeweils ca. vierfach höheren Inzidenzen bei Männern auch pro dargestelltem fünfjahres-Intervall zu erkennen und zu beachten ist.

Abbildung 3-5: In Deutschland gemeldete HIV-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, 2016



Quelle: (62)

Da die Indikation für DTG/RPV im hier dargestellten Anwendungsgebiet A für erwachsene Patienten besteht, soll abschließend noch die Zahl der Patienten ermittelt werden, die im Jahr 2018 (das Jahr, in dem die Festkombination DTG/RPV in Verkehr gebracht wird) mit einem Alter von < 18 Jahren nicht innerhalb des Labels und damit auch nicht in der Patientenpopulation des Anwendungsgebietes A liegen.

Dies lässt sich über eine SurvStat-Abfrage ermitteln, da angesichts der seit 2001 bestehenden Dokumentation der inzidenten Fälle gerade in der Summation die Zahl der 2018 prävalenten Patienten ermitteln lässt, die 2018 jünger als 18 Jahre alt sind. Mittels einer auf diese Fragestellung angepassten Abfrage in SurvStat (70) und anschließenden Beibehaltung nur der inzidenten Personen, die 2018 noch nicht das 18. Lebensjahr erreicht haben, kann die Zahl von insgesamt 273 Personen ermittelt werden, die nicht in das Indikationsgebiet gehören (dargestellt in Tabelle 3-8). Die Anzahl der bis zu ihrem 18. Lebensjahr bereits verstorbener Personen mit HIV-1 Infektion wird als vernachlässigbar eingeschätzt. Da die aktuellsten Meldedaten (Angaben aktueller als 2016) zu HIV in SurvStat seit ca. Mitte Februar 2018 nicht mehr zur Verfügung standen, war eine Aktualisierung der Angaben zum Einreichungszeitpunkt des Dossiers leider nicht möglich.

Insgesamt wird angesichts der großen Zahl prävalenter Patienten und insbesondere der Unsicherheit dieser Angabe (Unsicherheit liegt im Bereich von 11.000 Patienten) im Folgenden die Zahl von 273 Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) nicht von der Gesamtzahl der Patienten abgezogen und diese vernachlässigbare Überschätzung der Zahl der Patienten im Indikationsgebiet akzeptiert.

Tabelle 3-8: Anzahl der inzidenten Patienten mit HIV-1-Infektion, die im Jahr 2018 maximal 17 Jahre alt sein werden

Alters-gruppe	**Diagnosejahr**																
	2001	**2002**	**2003**	**2004**	**2005**	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**
A00..00	6	10	9	7	10	10	7	5	2	7	3	6	3	6	4	2	2
A01..01		2	1	2	4	2	2	6	0	1	0	1	3		2	0	2
A02..02			1	3	5	2	4	1	1	2	1	3	1	2	5	0	1
A03..03				2	4	0	2	0	0	0	0	1	5	2	4	0	0
A04..04					1	3	2	0	0	2	1	2	0	1	0	0	1
A05..05						0	2	2	1	2	1	1	0	4	2	2	0
A06..06							3	0	1	0	1	2	1	2	2	2	0
A07..07								0	1	2	1	1	1	1	0	1	0
A08..08									1	0	1	0	1	1	2	1	0
A09..09										1	1	1	0	1	1	6	0
A10..10											0	1	0	1	0	1	0
A11..11												0	2	1	0	3	0
A12..12													0	1	1	2	0
A13..13														1	1	0	0
A14..14															2	2	1
A15..15																2	0
A16..16																	2
Summe	**6**	**12**	**11**	**14**	**24**	**17**	**22**	**14**	**7**	**17**	**10**	**19**	**17**	**24**	**26**	**24**	**9**

Quelle: (70)

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.

Die Inzidenz wird für die kommenden 5 Jahre in Übereinstimmung mit dem vom RKI festgestellten Trend als leicht rückläufig angenommen. Dabei besteht die Unsicherheit, wie sich dieser Trend durch die unklare Entwicklung des Zuzuges nach Deutschland tatsächlich manifestiert. Da es zusätzlich einen ebenfalls leichten Rückgang der Mortalität zu verzeichnen gibt, ist trotzdem von einem weiteren ungefähr kontinuierlichen Anstieg der Anzahl der Patienten, die in Deutschland mit HIV (bzw. HIV-1) leben, auszugehen. Unter der Annahme von ca. 3.000 Personen mit Neuinfektionen pro Jahr (im Mittel über die kommenden 5 Jahre – derzeit noch etwas darüber, jedoch für die Folgejahre als weiterhin leicht fallend angenommen) und ca. 500 pro Jahr versterbenden Patienten (9) ergibt sich für diese Abschätzung eine Zunahme um ca. 2.500 Patienten pro Jahr. Dies führt zu den in Tabelle 3-9 dargestellten Zahlen insgesamt in Deutschland mit HIV lebender Patienten für die Jahre 2018 bis 2022.

Tabelle 3-9: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Patienten – Prognose 2018 bis 2022

Jahr	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**
Anzahl HIV-Patienten	90.900	93.400	95.900	98.400	100.900

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Dolutegravir/Rilpivirin Teilpopulation der Patienten ohne Umstellindikation	21.175 (20.440 – 21.910)	34.056 (32.874 – 35.238)
Dolutegravir/Rilpivirin Teilpopulation der Patienten mit Umstellindikation	39.325 (37.960 – 40.690)	18.338 (17.702 – 18.975)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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.

Die Angaben in Tabelle 3-10 ergeben sich aus den Ausführungen zur Prävalenz (siehe Tabelle 3-5). Zusätzlich ist es erforderlich, die Zahl der prävalenten Personen in Deutschland, die mit HIV leben, schrittweise auf die Patienten in der Indikation für DTG/RPV einzuschränken. Dies gelingt über die aktuellen Angaben des RKI (9) zu den Personen, die bereits mit einer ART behandelt werden und noch spezifischer dem Anteil davon, die sich auf einer „erfolgreichen ART“ befinden. Auf „erfolgreicher ART“ sind dabei alle Patienten, deren Viruslast nicht nachweisbar ist (d. h. < 50 Kopien/ml).

Diese Definition stimmt insofern fast vollständig mit der Indikation für DTG/RPV überein, als dieses Kriterium darin ebenfalls explizit genannt wird. Zusätzlich wird in der Indikation noch ausgeführt, dass diese „erfolgreiche ART“ bereits seit mindestens 6 Monaten bestanden haben muss und dass keine Resistenzen gegenüber INI oder NNRTI vorliegen dürfen. Das Kriterium der Dauer der erfolgreichen ART kann nicht exakt überprüft werden, jedoch kann hier davon ausgegangen werden, dass allein aufgrund der Abläufe bei der Einstellung und Nachverfolgung einer ART und zusätzlich wegen der realistischen Meldefristen an das RKI dieses Kriterium für die Population der „erfolgreich behandelten HIV-Patienten“ hinreichend verlässlich erfüllt ist.

Damit ist gleichzeitig auch davon auszugehen, dass eventuelle Resistenzen gegenüber INI oder NNRTI in dieser spezifischen Patientenpopulation aus der Angabe des RKI allenfalls äußerst selten vorliegen können. Dies ist deshalb der Fall, da die Patienten im Rahmen der „erfolgreichen ART“ entweder eine Kombination bestehend aus mindestens einem INI oder einem NNRTI (jeweils zuzüglich weiterer antiretroviralen Arzneimittel, in der Regel also NRTI) erhalten können. Falls bei den Patienten dieser Population bezüglich INI oder NNRTI

Resistenzmutation vorliegen würden, ist das Kriterium der erfolgreichen Therapie (< 50 HI-Viren/ml) praktisch nicht erfüllbar. Falls die Patienten bisher keine dieser beiden Substanzgruppen erhalten, dann könnten für diese Patienten tatsächlich INI oder NNRTI-Resistenzen vorliegen. In diesem Fall wird jedoch eingeschätzt, dass dies nur sehr wenige der Patienten aus der Population „erfolgreiche ART" betreffen sollte.

Folglich wird die Zahl der Patienten in der Population „erfolgreiche ART", die entweder durch die Einschränkung in der Indikation für DTG/RPV (Ausschluss von Resistenzen gegenüber INI oder NNRTI) oder durch das Kriterium der mindestens 6-monatigen Stabilität nicht im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs mit DTG/RPV behandelt werden könnten, als sehr gering eingeschätzt. Bei der Herleitung der Patientenzahl wird diese geringe Zahl daher nicht abgezogen. Damit erfolgt eine gewisse Überschätzung der Zielpopulation und es wird somit ein konservativer Ansatz für deren Quantifizierung angewandt. Diese Konservativität (im Sinne einer Überschätzung) wird jedoch als im Rahmen der bestehenden Unsicherheit der zur Verfügung stehenden Angabe des RKI hinsichtlich der Prävalenz als vernachlässigbar eingeschätzt.

Die Größe der Population der Patienten auf stabiler ART wird mit 60.500 (58.400 bis 62.600) angegeben (9). Das entspricht ca. 93 % der bereits behandelten Patienten bzw. 68,4 % der prävalenten Personen. Wie in Abschnitt 3.2.3 bereits erläutert, sollten von den prävalenten Patienten die ebenfalls nicht in der Indikation beinhalteten Personen unter 18 Jahren abgezogen werden. In dem genannten Abschnitt wurde ermittelt, dass dies 273 Personen sind. Innerhalb der Indikation für DTG/RPV wären davon also analog ca. 68,4 % zu erwarten (bei Übertragung der Rate der erfolgreichen ART von allen Patienten mit HIV in Deutschland auf diese Altersgruppe der bis 17-Jährigen). Dies entspricht 187 Kindern und Jugendlichen < 18 Jahre auf stabiler ART. Es wurde ebenfalls schon erläutert, dass im Rahmen der bestehenden Unsicherheiten der absoluten Patientenzahlen, die diese Anzahl bei weitem übersteigen, diese Zahl nicht abgezogen werden soll. Damitwird erneut ein geringfügig konservativer, d. h. überschätzender Ansatz gewählt. Somit wäre folglich mit der Zahl von 60.500 (58.400 bis 62.600) Patienten im hier relevanten Ansatzgebiet bereits eine sehr gut belastbare und aktuelle Angabe möglich.

Im nächsten Schritt muss nun noch die Aufteilung in die beiden Teilpopulationen (Patienten mit bzw. ohne Indikation zur Umstellung ihrer erfolgreichen ART) diskutiert und quantifiziert werden. Diese Aufteilung ist erforderlich geworden, da der G-BA im Rahmen der Beratung zur zVT ausgeführt hat, dass die Unterscheidung hinsichtlich des Vorhandenseins oder Fehlens einer Umstellindikation im Dossier zu erfolgen hat (26, 71). Der G-BA hat dafür die medizinischen Umstellgründe Nebenwirkungen und Unverträglichkeit genannt, da ein dritter Umstellgrund, Therapieversagen oder Resistenzbildung, hier bereits durch die Indikation von DTG/RPV ausgeschlossen sei (26). Andererseits, wie auch bereits in Abschnitt 3.2.1 diskutiert, gibt es u.a. in der aktuellen EACS-Leitlinie deutlich mehr Gründe, die eine Umstellung der ART bei Patienten, wie denen im Rahmen der vorliegenden Indikation für DTG/RPV, möglich erscheinen lassen. Diese zusätzlichen Gründe sind u.a, „Verhütung von Langzeittoxizität", „Vermeidung schwerer Arzneimittelwechselwirkungen" oder „geplante

Schwangerschaft“ und damit Gründe, die noch nicht eingetreten sind, jedoch im Interesse der Gesundheit und Lebensqualität des Patienten einen „prophylaktischen“ Wechsel der ART möglich und sogar empfehlenswert erscheinen lassen (22). Dahingehend stellt sich für dieses Nutzenbewertungsverfahren die Frage nach der Praxisrelevanz der Einteilung in die Teilpopulationen „mit und ohne Umstellindikation“, wie sie der G-BA vorgegeben hat. Der G-BA selbst hat bereits in zwei unlängst abgeschlossenen Beschlüssen zu zwei antiretroviralen Kombinationstherapien die Praxisrelevanz der Unterteilung in Frage gestellt und schließlich die Gruppen hinsichtlich der Zusatznutzenbewertung wieder zusammengefasst (72, 73). Dessen ungeachtet wird hier der Festlegung der zVT des G-BA auch in diesem Detail gefolgt (wie bereits in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 beschrieben) und daher in diesem Abschnitt die Patientenzahl für beide darzustellende Teilpopulationen (mit bzw. ohne Umstellindikation) separat hergeleitet.

Um eine Quantifizierung der beiden Teilpopulationen der bereits hergeleiteten Patientenzahl für das gesamte Indikationsgebiet vornehmen zu können, bedarf es möglichst aktueller und repräsentativer Daten, die den Anteil der Patienten beschreiben, die ihre ART aus unterschiedlichen Gründen wechseln. Dabei sind primär Daten bei Patienten relevant, die ihre erste ART (oder eine der ersten beiden ART) wechseln, da dies dem Studienkollektiv der der Zulassung zugrundeliegenden Phase III-Studien (SWORD-1 und SWORD-2) entspricht. Es gibt einige Publikationen, die sich dieses Themas angenommen haben und diese Häufigkeit des Therapiewechsels beschrieben haben. Basis dieser Publikationen sind überwiegend die großen, gut beschriebenen HIV-Kohorten aber auch einige andere eher lokale Erhebungen. Die beste Grundlage, die auch die höchste Vergleichbarkeit zwischen den publizierten Studien dazu gewährleistet, sind Arbeiten zu den Raten der Therapiewechsler (Rate an Therapieumstellungen) von der jeweiligen initialen ART. Im Folgenden wird daher auf diese fokussiert. Außerdem ist die Dauer des Follow-up bedeutsam, über das Therapieumstellungen beobachtet wurden. Um eine einheitliche und untereinander gut vergleichbare Basis zu haben, die sich auch mit dem üblichen Zeithorizont im Rahmen von Nutzendossiers nach § 35a SGB V deckt, wurde dafür ein Jahr gewählt. Sehr lange Zeiträume führen dazu, dass schließlich die Rate der Patienten, die die Therapie wechseln, immer weiter ansteigt, so dass das Ergebnis der Rate an Therapieumstellungen sehr deutlich von der Follow-up Dauer beeinflusst wird. Daher erscheint der Zeithorizont von einem Jahr hierfür als die relevanteste Basis für die Einschätzung bezüglich der Unterteilung der beiden Teilpopulationen.

Zusätzlich ist es noch erforderlich, dass die schließlich als relevant erachteten Publikationen auch die Gründe für die Therapiewechsel berichten. Dies ist deswegen erforderlich, da Therapiewechsel wegen Therapieversagens oder Resistenzen nicht von der Indikation für DTG/RPV umfasst sind und daher die Raten der Patienten, die ihre (initiale) ART wegen Therapieversagen/Resistenz wechseln, für diese Herleitung der Patientenzahl im Indikationsgebiet um den Anteil dieser Patienten zu bereinigen sind. Dazu ist der Anteil an der jeweiligen Gesamt-Studienpopulation zu berechnen, der wegen Therapieversagen oder Resistenz die ART wechselt und dieser Anteil vom Gesamtanteil der Therapiewechsler abzuziehen.

Um für die Ermittlung eine belastbare und repräsentative Basis zu bekommen, wurden ausgehend von Arbeiten, die in analogen Nutzendossiers berichtet wurden (74, 75) die darin genannten weiteren Quellen gesichtet und auch deren Referenzen wiederum auf Eignung für die Fragestellung untersucht. Zusätzlich wurde unsystematisch nach weiteren Publikationen mit den erforderlichen Daten am relevanten Patientenkollektiv gesucht, sowie weitere, bei der Firma ViiV Healthcare bekannte Quellen, berücksichtigt.

Auf diesem Wege konnten insgesamt 18 Arbeiten identifiziert werden, die im Volltext gesichtet wurden (36, 76-92). Davon konnten 10 Arbeiten eingeschlossen werden (76, 78, 80-83, 86, 88, 91, 92). Die anderen 8 Arbeiten enthielten keine verwertbaren Daten oder unvollständige Angaben oder die Daten waren nicht für die Fragestellung geeignet (36, 77, 79, 84, 85, 87, 89, 90).

Von den 10 eingeschlossenen Arbeiten wurden die Daten von 4 Publikationen nicht für eine Gesamtschau verwendet, da:

- Das Follow-up Intervall, über das die Anzahl der Patienten mit Therapieumstellungen berichtet wurde, betrug abweichend von den anderen Arbeiten nicht 1 Jahr, sondern 2 bzw. 3 Jahre (76, 86)
- Es sich um unizentrische Daten (aus dem gleichen Zentrum) von sehr geringer Stichprobengröße handelte, die zudem von allen anderen, deutlich größeren, multizentrischen Kohortenstudien sehr stark abweichende, unplausible Ergebnisse ergaben (78, 81)

Die relevanten Ergebnisse der 6 eingeschlossenen Arbeiten werden im Folgenden in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Überblick über in die Berechnung einbezogenen Angaben zum Anteil der Patienten mit Umstellindikation im Anwendungsgebiet A

Quelle	**Kohorte** **Stich-proben-umfang N**	**Zeitraum der Erhe-bung**	**Anteil mit Therapie umstel-lung**	**Anteil Umstellung wegen Therapie-versagen / Resistenz**	**Anteil Teilpopulation MIT Umstell-indikation im AWG A**	**Anteil Teilpopu-lation OHNE Umstell-indikation im AWG A**
Di Biagio 2016 (82)	ICONA N = 4.052	2008 bis 2014	26 %	k.A.	k.A.	k.A.
Ciccioni 2009 (80)	ICONA N = 1.189	2003 bis 2007	40 %	3,4 %	38,6 %	61,4 %
Elzi 2010 (83)	Swiss HIV Cohort N = 1.318	2005 bis 2008*	29,7 %	5,9 %	27,9 %	72,1 %
Mocroft 2005 (88)	Euro-SIDA N = 1.198	1999 bis 2004	36 %	7,7 %	33,2 %	66,8 %
Vo 2008 (91)	Swiss HIV Cohort N = 634	2004 bis 2005*	44,3 %	7,1 %	41,2 %	58,8 %
Yuan 2006& (92)	US HIV Cohort N = 3.414	1996 bis 2003	39,3 %	7,5 %	31,8 %	68,2 %
Mittelwerte			37,9 %	6,3 %	**34,6 %**	**65,4 %**

AWG A: Anwendungsgebiet A dieser Nutzenbewertung; k.A.: keine Angabe

* Dieses Zeitintervall als das späteste verfügbare aus der Publikation wurde hier dargestellt

& Es lag lediglich eine Follow-up Periode von im Mittel 324 Tagen zugrunde (mediane Follow-up Zeit: 221 Tage)

In der Gesamtschau der relevantesten Arbeiten, die hinsichtlich der diskutierten Designparameter der Studien sehr gut übereinstimmen und die wegen ihrer Basis von sehr großen, gut dokumentierten HIV-Kohorten aus Europa und USA eine repräsentative Aussage erlauben, ergibt sich ein Anteil der Teilpopulation mit Umstellindikation von 30 – 40 % (entsprechend einem Anteil von Patienten ohne Umstellindikation von 60 – 70 %) an der gesamten Zielpopulation. Darüber hinaus wird in der Arbeit von Helleberg et al. aus dem Jahr 2013 (86), die in die obige Darstellung wegen der abweichenden Follow-up Periode nicht valide einbezogen werden konnte, zusammenfassend in der Diskussion ein Anteil der

Patienten mit Umstellindikation von 30 – 50 % genannt. In dieser Spanne ist jedoch der Anteil der Patienten, die wegen Therapieversagen oder Resistenzen wechseln – der hier benötigt wird und in Tabelle 3-11 abgeleitet ist – noch nicht bereinigt, so dass die Angabe für den Vergleich zu Tabelle 3-11 noch um einige Prozentpunkte nach unten korrigiert werden müsste. Insofern lässt sich eine gute Übereinstimmung aus der identifizierten Literatur und dieser Angabe in Helleberg et. al. (2013) feststellen. Um angesichts der relativ großen Spannweite der Patientenanzahl im gesamten Indikationsgebiet nicht zusätzlich noch mit Spannweiten bezüglich der Aufteilung in den Teilpopulationen rechnen zu müssen – auch vor dem Hintergrund der zu diskutierenden Praxisrelevanz dieser Aufteilung– wird im Folgenden mit den Mittelwerten der abgeleiteten relativen Häufigkeiten der Teilpopulationen an der gesamten Zielpopulation im Anwendungsgebiet A gearbeitet:

- **Anteil der Patienten ohne Umstellindikation: 65 %**
- **Anteil der Patienten mit Umstellindikation: 35 %**

Daraus ergeben sich nun die Patientenzahlen in den beiden relevanten Teilpopulationen, wiederum basierend auf der gesamten Zielpopulation im Anwendungsgebiet A (60.500 (58.400 – 62.600) Patienten):

- **Anzahl der Patienten ohne Umstellindikation: 39.325 (37.960 – 40.690)**
- **Anzahl der Patienten mit Umstellindikation: 21.175 (20.440 – 21.910)**

Abschließend soll noch der Anteil der Patienten für die gesamte Zielpopulation und für beide Teilpopulationen im Bereich der GKV abgeleitet werden. Dazu werden die aktuellen Angaben zur Bevölkerungsgröße in Deutschland (93) und die Angaben zur Anzahl der in der GKV versicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (94) herangezogen. Ausgehend von der Annahme, dass die Altersverteilung in der Gesamtbevölkerung hinreichend gut der Altersverteilung innerhalb der GKV-Versicherten inkl. mitversicherter Angehöriger entspricht, wird daraus der Anteil der GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung ermittelt und es ist keine weitere Korrektur wegen der auf ein Alter ab 18 Jahre eingeschränkten Indikation für DTG/RPV (Zielpopulation) erforderlich. Die Bevölkerung Deutschlands wird mit 82.665.600 Personen angegeben (Stand 30.06.2017 (93)). Die Anzahl der GKV-Versicherten inkl. mitversicherter Angehöriger beläuft sich per aktueller Angabe (Stand Januar 2018) auf 71.405.000 Personen (94). Es ist damit von einem Anteil von 86,38 % aller Patienten im Bereich der GKV auszugehen.

Daraus ergeben sich die folgenden finalen Schätzungen zur Größe der Zielpopulation für das Anwendungsgebiet insgesamt und für die Teilpopulationen mit und ohne Umstellindikation im Bereich der GKV:

- **Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: 52.393 (50.575 bis 54.212)**
  - **davon Patienten ohne Umstellindikation: 34.056 (32.874 – 35.238)**
  - **davon Patienten mit Umstellindikation: 18.338 (17.702 – 18.975)**

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
Dolutegravir/Rilpivirin	Teilpopulation ohne Umstellindikation	Hinweis auf geringen Zusatznutzen	34.056 (32.874 – 35.238)
Dolutegravir/Rilpivirin	Teilpopulation mit Umstellindikation	Kein Zusatznutzen belegt	18.338 (17.702 – 18.975)

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 mit Zusatznutzen in der GKV (siehe Tabelle 3-12) ist sowohl für das gesamte Anwendungsgebiet A von DTG/RPV, als auch für die beiden zu betrachtenden Teilpopulationen innerhalb des Anwendungsgebietes (Patienten mit bzw. ohne Umstellindikation) identisch mit den ermittelten Anzahlen der Patienten für das gesamte Anwendungsgebiet A und die zu betrachtenden Teilpopulationen (siehe Tabelle 3-10).

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.

Beschreibung der Erkrankung, Charakterisierung der Zielpopulation, Therapeutischer Bedarf:
Die Angaben in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 sind den aktuell gültigen Leitlinien und den darin zitierten Quellen entnommen. Des Weiteren finden weitere Fachpublikationen, die dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt sind, Eingang in die Beschreibung und sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

Prävalenz, Inzidenz, Anzahl der Patienten:
Zur Darstellung der epidemiologischen Kennzahlen für die Erkrankung generell sowie für die Größe der Zielpopulation und der Population mit Zusatznutzen wurden Daten des RKI herangezogen. Die Daten des RKI basieren auf den kontinuierlichen Übermittlungen meldepflichtiger Erkrankungen und stellen eine solide Datenbasis für bevölkerungsbezogene, epidemiologische Untersuchungen dar.
Alle weiteren Informationsquellen und deren Identifikation sind in den jeweiligen Abschnitten ausführlich dargestellt und begründet.

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. Barre-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.
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.
3. Hoffman C., Rockstroh H. HIV 2016/17. 2016.
4. Center of Disease Control and Prevention. 1998. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults; Abrufbar unter: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm [Zugriff am: 09.11.2017].
5. Deeks, SG, Tracy, R, Douek, DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. Immunity. 2013;39(4):633-45.
6. Hunt, PW, Lee, SA, Siedner, MJ. Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection. J Infect Dis. 2016;214 Suppl 2:S44-50.
7. Weber, R, Ruppik, M, Rickenbach, M, Spoerri, A, Furrer, H, Battegay, M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. HIV Med. 2013;14(4):195-207.
8. Lee, FJ, Amin, J, Carr, A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. PLoS One. 2014;9(5):e97482.
9. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2016. Epidemiologisches Bulletin. 2017;47.
10. 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. Epidemiol Infect. 1998;121(2):369-76.
11. Fischl, MA, Richman, DD, Causey, DM, Grieco, MH, Bryson, Y, Mildvan, D, et al. Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex. AZT Collaborative Working Group. JAMA. 1989;262(17):2405-10.
12. Swanson, CE, Tindall, B, Cooper, DA. Efficacy of zidovudine treatment in homosexual men with AIDS-related complex: factors influencing development of AIDS, survival and drug intolerance. Australian Zidovudine Study Group. AIDS. 1994;8(5):625-34.
13. Pezzotti, P, Phillips, AN, Dorrucci, 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.
14. 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.

15. DAIG Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Österreichische AIDS-Gesellschaft. 2017. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion; Abrufbar unter: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf [Zugriff am: 13.04.2018].
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_TrG.pdf [Zugriff am: 09.11.2017].
21. Ecke J. 2017. HIV-Zyklus Therapiemöglichkeiten; Abrufbar unter: http://www.naturstudiendesign.de/bilder/Medizin/10_Immunologie/HIV_Zyklus_2.htm [Zugriff am: 09.11.2017].
22. European AIDS Clinical Society. 2017. Guidelines Version 9.0 Deutsch; Abrufbar unter: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf [Zugriff am: 20.11.2017].
23. DHHS - Department of Health and Human Services. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. 2017.
24. European Medicines Agency. EPAR Juluca Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2018.
25. ViiV Healthcare. 2018. Fachinformation zu Triumeq; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020307 [Zugriff am: 16.05.2018].
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-128. 2017.
27. Hall, HI, Holtgrave, DR, Maulsby, C. HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection. AIDS. 2012;26(7):893-6.
28. Kaufmann, GR, Elzi, L, Weber, R, Furrer, H, Giulieri, S, Vernazza, P, et al. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death. AIDS. 2011;25(4):441-51.
29. Götte, M. The distinct contributions of fitness and genetic barrier to the development of antiviral drug resistance. Curr Opin Virol. 2012;2(5):644-50.
30. Tang, MW, Shafer, RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. Drugs. 2012;72(9):e1-25.
31. e Silva, AC, Reis, RK, Nogueira, JA, Gir, E. Quality of life, clinical characteristics and treatment adherence of people living with HIV/AIDS. Rev Lat Am Enfermagem. 2014;22(6):994-1000.

32. Langebeek, N, Sprenger, HG, Gisolf, EH, Reiss, P, Sprangers, MA, Legrand, J, et al. A simplified combination antiretroviral therapy regimen enhances adherence, treatment satisfaction and quality of life: results of a randomized clinical trial. HIV Med. 2014;15(5):286-90.
33. Mühlbacher, AC, Stoll, M, Mahlich, J, Nubling, M. Evaluating the concordance of physician judgments and patient preferences on AIDS/HIV therapy - a Discrete Choice Experiment. Health Econ Rev. 2013;3(1):30.
34. Mühlbacher, AC, Stoll, M, Mahlich, J, Nubling, M. Patient preferences for HIV/AIDS therapy - a discrete choice experiment. Health Econ Rev. 2013;3(1):14.
35. Murray, Mea. Evaluating Patient Preferences For Hiv Therapy: Results From A Discrete Choice Experiment In The Uk And Germany. Value in Health. 2014;17(3, A279).
36. Skwara, P, Bociaga-Jasik, M, Kalinowska-Nowak, A, Sobczyk-Krupiarz, I, Garlicki, A. Adherence to single-tablet versus multiple-tablet regimens in the treatment of HIV infection - A questionnaire-based survey on patients satisfaction. HIV & AIDS Review. 2014;13:95-9.
37. Lennox, JL, DeJesus, E, Lazzarin, A, Pollard, RB, Madruga, JV, Berger, DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2009;374(9692):796-806.
38. Lennox, JL, Dejesus, E, Berger, DS, Lazzarin, A, Pollard, RB, Ramalho Madruga, JV, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55(1):39-48.
39. Dow, DE, Bartlett, JA. Dolutegravir, the Second-Generation of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) for the Treatment of HIV. Infect Dis Ther. 2014;3(2):83-102.
40. Sax, PE, DeJesus, E, Mills, A, Zolopa, A, Cohen, C, Wohl, D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. Lancet. 2012;379(9835):2439-48.
41. Eron, JJ, Young, B, Cooper, DA, Youle, M, Dejesus, E, Andrade-Villanueva, J, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. Lancet. 2010;375(9712):396-407.
42. Wainberg, MA. The Need for Development of New HIV-1 Reverse Transcriptase and Integrase Inhibitors in the Aftermath of Antiviral Drug Resistance. Scientifica (Cairo). 2012;2012:238278.
43. Gilead Sciences Limited International. 2017. Fachinformation zu Stribild®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/014689 [Zugriff am: 16.05.2018].
44. Serrao, E, Odde, S, Ramkumar, K, Neamati, N. Raltegravir, elvitegravir, and metoogravir: the birth of "me-too" HIV-1 integrase inhibitors. Retrovirology. 2009;6:25.
45. Hightower, KE, Wang, R, Deanda, F, Johns, BA, Weaver, K, Shen, Y, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(10):4552-9.
46. Kobayashi, M, Yoshinaga, T, Seki, T, Wakasa-Morimoto, C, Brown, KW, Ferris, R, et al. In Vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(2):813-21.

47. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf [Zugriff am: 31.11.2017].
48. Janssen-Cilag International NV. 2017. Fachinformation zu Edurant®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/013490 [Zugriff am: 16.05.02018].
49. Ren, J, Stammers, DK. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. Virus Res. 2008;134(1-2):157-70.
50. Azijn, H, Tirry, I, Vingerhoets, J, de Bethune, MP, Kraus, G, Boven, K, et al. TMC278, a next-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), active against wild-type and NNRTI-resistant HIV-1. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(2):718-27.
51. Frentz, D, Boucher, CA, van de Vijver, DA. Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world. AIDS Rev. 2012;14(1):17-27.
52. Teva B.V. 2016. Fachinformation zu Efavirenz Teva; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/pdf/014788#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0 [Zugriff am: 17.04.2018].
53. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2016. Fachinformation zu Viramune®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/002647 [Zugriff am: 15.05.2018].
54. Janssen-Cilag International NV. 2017. Fachinformation zu Intelence®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/014536 [Zugriff am: 16.05.2018].
55. van Lunzen, J, Antinori, A, Cohen, CJ, Arribas, JR, Wohl, DA, Rieger, A, et al. Rilpivirine vs. efavirenz-based single-tablet regimens in treatment-naive adults: week 96 efficacy and safety from a randomized phase 3b study. AIDS. 2016;30(2):251-9.
56. Wilkins, EL, Cohen, CJ, Trottier, B, Esser, S, Smith, DE, Haas, B, et al. Patient-reported outcomes in the single-tablet regimen (STaR) trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral treatment-naive adults infected with HIV-1 through 48 weeks of treatment. AIDS Care. 2016;28(3):401-8.
57. ViiV Healthcare. Evaluation of Patient Satisfaction With HIV Therapy – A Multicentre European Study: Germany. Oxford Outcomes. 2013;0018-0474.
58. Kanters, S, Vitoria, M, Doherty, M, Socias, ME, Ford, N, Forrest, JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. Lancet HIV. 2016;3(11):e510-e20.
59. Nyaku, AN, Kelly, SG, Taiwo, BO. Long-Acting Antiretrovirals: Where Are We now? Curr HIV/AIDS Rep. 2017;14(2):63-71.
60. Astuti, N, Maggiolo, F. Single-Tablet Regimens in HIV Therapy. Infect Dis Ther. 2014;3(1):1-17.
61. Marcotullio, S, Spire, B, Garcia, D, Krehl, M, Muchenje, M, et. al. EU Patient Experience & Views on Antiretroviral Treatment -Findings from the Positive Perspectives Study in the subset of German patients. 14. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin - 16. Jahrestagung der DGPI, Köln. 2018.
62. Robert Koch-Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016, Kapitel 6.21 HIV-Infektion. 2017:111-6.
63. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0; Abrufbar unter: https://survstat.rki.de [Zugriff am: 24.11.2017].

64. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0. (20.12.2017).
65. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2012. Epidemiologisches Bulletin. 2013;45.
66. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2013. Epidemiologisches Bulletin. 2014;44.
67. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2014. Epidemiologisches Bulletin. 2015;45.
68. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2015. Epidemiologisches Bulletin. 2016;45.
69. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0. (24.11.2017).
70. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0. (28.11.2017).
71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anschreiben zur Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-128. 2017.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1317/2016-01-01_Modul3A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralafenamid.pdf [Zugriff am: 29.11.2017].
73. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_TrG.pdf [Zugriff am: 29.11.2017].
74. Gilead Sciences GmbH. 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid (Odefsey) - Modul 3A; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1617/2016-07-15_Modul3A_Emtricitabin-Rilpivirin-Tenofoviralafenamid.pdf [Zugriff am:
75. Gilead Sciences GmbH. 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Genvoya) - Modul 3A; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1317/2016-01-01_Modul3A_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralafenamid.pdf [Zugriff am:
76. Abgrall, S, Ingle, SM, May, MT, Costagliola, D, Mercie, P, Cavassini, M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. AIDS. 2013;27(5):803-13.
77. Audelin, AM, Lohse, N, Obel, N, Gerstoft, J, Jorgensen, LB. The incidence rate of HIV type-1 drug resistance in patients on antiretroviral therapy: a nationwide population-based Danish cohort study 1999-2005. Antivir Ther. 2009;14(7):995-1000.
78. Boyle, A, Sonecha, S, Mandalia, S, Nelson, M. An investigation into frequency and reasons why patients switch antiretroviral therapy and which antiretrovirals are commonly implicated in toxicity. Journal of the International AIDS SOciety. 2012;15(Suppl 4):18121.

79. Braithwaite, RS, Kozal, MJ, Chang, CC, Roberts, MS, Fultz, SL, Goetz, MB, et al. Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. AIDS. 2007;21(12):1579-89.
80. Cicconi, P, Cozzi-Lepri, A, Castagna, A, Trecarichi, 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.
81. Davidson, I, Beardsell, H, Smith, B, Mandalia, S, Bower, M, Gazzard, B, et al. The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: the SWITCH study. Antiviral Res. 2010;86(2):227-9.
82. Di Biagio, A, Cozzi-Lepri, A, Prinapori, R, Angarano, G, Gori, A, Quirino, T, et al. Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;71(3):263-71.
83. Elzi, L, Marzolini, C, Furrer, H, Ledergerber, B, Cavassini, M, Hirschel, B, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. Arch Intern Med. 2010;170(1):57-65.
84. Gonzalez-Serna, A, Chan, K, Yip, B, Chau, W, McGovern, R, Samji, H, et al. Temporal trends in the discontinuation of first-line antiretroviral therapy. J Antimicrob Chemother. 2014;69(8):2202-9.
85. Hart, E, Curtis, H, Wilkins, E, Johnson, M. National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naive patients. HIV Med. 2007;8(3):186-91.
86. Helleberg, M, Kronborg, G, Larsen, CS, Pedersen, G, Pedersen, C, Nielsen, L, et al. Decreasing rate of multiple treatment modifications among individuals who initiated antiretroviral therapy in 1997-2009 in the Danish HIV Cohort Study. Antivir Ther. 2013;18(3):345-54.
87. Hughes, AJ, Mattson, CL, Scheer, S, Beer, L, Skarbinski, J. Discontinuation of antiretroviral therapy among adults receiving HIV care in the United States. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;66(1):80-9.
88. Mocroft, A, Phillips, AN, Soriano, V, Rockstroh, J, Blaxhult, A, Katlama, C, et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. AIDS Res Hum Retroviruses. 2005;21(9):743-52.
89. Tasias, M, Viciana, P, Deig, E, Arranz, J, Pasquau, J, Vera, F. Reasons for antiretroviral treatment changes in Spanish HIV 1 patients in 2011: SWITCH AUDIT study. Journal of the International AIDS SOciety. 2012;15(Suppl 4):18345.
90. Utrillo, L, Vidal, F, Puig, T, Domingo, P. Switching antiretroviral regimes for the treatment of HIV: safety implications. Expert Opin Drug Saf. 2016;15(10):1349-60.
91. Vo, TT, Ledergerber, B, Keiser, O, Hirschel, B, Furrer, H, Battegay, M, et al. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000--2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. J Infect Dis. 2008;197(12):1685-94.
92. Yuan, Y, L'Italien, G, Mukherjee, J, Iloeje, UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. HIV Med. 2006;7(3):156-62.
93. Destatis. 2018. Bevölkerung auf Grundlage des zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 30.06.2017; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstan

d/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=1EF0B747CFE06C59C77EDDA6845708C4.InternetLive2 [Zugriff am: 18.04.2018].
94. BMG. 2018. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF18Bund_Jan 2018; Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf [Zugriff am: 18.04.2018].

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 den nachfolgenden Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlung-en pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/Rilpivirin	Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen	Oral; kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)				
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Dolutegravir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Dolutegravir: Oral, kontinuierlich, täglich 1-mal.	365	1
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid +	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1

Nevirapin		Nevirapin: Oral, kontinuierlich. In den ersten 14 Tagen (Einleitungsphase): 1-mal täglich. Im Anschluss 2-mal täglich.		
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid + Raltegravir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich.	365	1
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid + Ritonavir + Darunavir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal.	365	1
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofo-virdisoproxil	Zielpopulation	Dolutegravir: Oral, kontinuierlich, täglich 1-mal. Emtricitabin/Tenofo-virdisoproxil: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofo-virdisoproxil	Zielpopulation	Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Emtricitabin/Tenofo-virdisoproxil: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Ritonavir + Darunavir	Zielpopulation	Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal.	365	1

+ Dolutegravir		Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Dolutegravir: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.		
Raltegravir + Lamivudin/Abacavir	Zielpopulation	Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich. Lamivudin/Abacavir: Oral, kontinuierlich, 1-mal täglich.	365	1
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil	Zielpopulation	Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich. Emtricitabin/Tenofo-virdisoproxil: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid + Ritonavir + Atazanavir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Atazanavir: Oral, kontinuierlich, 1-mal täglich.	365	1
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	Zielpopulation	Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich. Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal.	365	1

Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid + Lopinavir/Ritonavir	Zielpopulation	Emtricitabin + Tenofoviralafenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Lopinavir/Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal.	365	1
Lamivudin/Abacavir + Nevirapin	Zielpopulation	Lamivudin/Abacavir: Oral, kontinuierlich, 1-mal täglich. Nevirapin: Oral, kontinuierlich. In den ersten 14 Tagen (Einleitungsphase): 1-mal täglich. Im Anschluss 2-mal täglich.	365	1
Tenofovirdisoproxil/Emtri-citabin/Efavirenz	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
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.				

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behand-lungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/Rilpivirin	Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen	Oral; kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)				
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich 1-mal.	365	1
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Dolutegravir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Dolutegravir: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Emtricitabin/Tenofo-	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofo-	365	1

viralafenamid + Nevirapin		viralafenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Nevirapin: Oral, kontinuierlich. In den ersten 14 Tagen (Einleitungsphase): 1-mal täglich. Im Anschluss 2-mal täglich.		
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid + Raltegravir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich.	365	1
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid + Ritonavir + Darunavir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich 2-mal.	365	1
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofo-virdisoproxil	Zielpopulation	Dolutegravir: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Emtricitabin/Tenofo-virdisoproxil: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofo-virdisoproxil	Zielpopulation	Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Tenofovirdisoproxil/Emtri-citabin: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Ritonavir	Zielpopulation	Ritonavir: Oral,	365	1

+ Darunavir + Dolutegravir		kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Dolutegravir: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.		
Raltegravir + Lamivudin/Abacavir	Zielpopulation	Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich. Lamivudin/Abacavir: Oral, kontinuierlich, 1-mal täglich.	365	1
Raltegravir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich. Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Ritonavir + Atazanavir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Atazanavir: Oral, kontinuierlich, 1-mal täglich.	365	1
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	Zielpopulation	Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich. Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal.	365	1

Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid + Lopinavir/Ritonavir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Lopinavir/Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal.	365	1
Lamivudin/Abacavir + Nevirapin	Zielpopulation	Lamivudin/Abacavir: Oral, kontinuierlich, 1-mal täglich. Nevirapin: Oral, kontinuierlich. In den ersten 14 Tagen (Einleitungsphase): 1-mal täglich. Im Anschluss 2-mal täglich.	365	1
Tenofovirdisoproxil/Emtri-citabin/Efavirenz	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365	1
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.				

Begründen Sie die Angaben aus Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu dem zu bewertenden Arzneimittel (DTG/RPV) sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1-15). Die Behandlung mit einer ART findet kontinuierlich und lebenslang statt.

Die vom G-BA festgelegte zVT bei vorbehandelten Patienten, nämlich die „individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzen oder aufgrund von Nebenwirkungen sowie unter Beachtung der Zulassung“ bedarf einer Operationalisierung. Daher wurden hierfür zunächst mithilfe von Patientendaten aus dem HIV International Monitor die häufigsten Regime, die in dieser Patientenpopulation verschrieben werden, identifiziert (16).

Die Paneldaten des HIV International Monitor beruhen auf einer monatlichen Erhebung des unabhängigen und privaten Marktforschungsinstituts ActOne, das in Deutschland die Patientendaten von rund 720 Patienten mit 48 Ärztinnen und Ärzten erfasst. Dabei werden unter anderem anonymisiert Krankheitsparameter (CD4-Zellzahl, Viruslast), Begleiterkrankungen und allgemeine Angaben zur Behandlung (ART, Datum der Diagnose, wahrscheinliches Datum der Infektion, Zeitraum unter ART Behandlung) erhoben. Für die vorliegende Darstellung der zVT wurden die aus den HIV International Monitor Daten

hervorgehenden Verordnungsanteile der häufigsten Regime von 360 vorbehandelten Patienten herangezogen. Um die Repräsentativität der erfassten Regime zu gewährleisten, wurden daher alle Regime ab einem absoluten Verordnungsanteil von ≥ 1 % miteinbezogen. In einem abschließenden Schritt werden daraus im Abschnitt 3.3.5 mittlere gewichtete individuelle Jahrestherapiekosten mit den relativen Verordnungsanteilen der insgesamt 17 identifizierten Behandlungsregime für die zVT dargestellt, um so die Jahrestherapiekosten einer für Deutschland repräsentativen individuellen ART für vorbehandelte Patienten angeben zu können. Zusätzlich werden in Abschnitt 3.3.5 minimale und maximale Werte der Jahrestherapiekosten für die zVT angegeben.

Darüber hinaus richtet sich die Operationalisierung nach dem durch den G-BA definierten Therapiestatus der Patienten (17):

- Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation, d. h. die Patienten führen ihre Therapie unverändert fort.

- Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation, d. h. Patienten die aufgrund von virologischem Versagen, Adhärenzproblemen oder Nebenwirkungen auf eine individualisierte ART in Abhängigkeit der Vortherapie wechseln.

Geben Sie in den nachfolgenden Tabelle 3-15 und *Tabelle 3-16* und *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 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir/Rilpivirin	Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen	Oral; kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)			
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofo-viralafenamid	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
Dolutegravir/Lamivudin/Abacavir	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
Emtricitabin/Elvitegravir/Cobicistat/Tenofoviralafenamid	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Dolutegravir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Dolutegravir: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Nevirapin	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Nevirapin: Oral, kontinuierlich. In den ersten 14 Tagen (Einleitungsphase): 1-mal täglich. Im Anschluss 2-mal täglich.	365
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Raltegravir[1]	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich.	365
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Ritonavir + Darunavir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal.	365
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	Dolutegravir: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Emtricitabin/Tenofo-virdisoproxil: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
Ritonavir + Darunavir + Dolutegravir	Zielpopulation	Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Dolutegravir: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
Raltegravir[1]	Zielpopulation	Raltegravir: Oral,	365

+ Lamivudin/Abacavir		kontinuierlich, 2-mal täglich. Lamivudin/Abacavir: Oral, kontinuierlich, 1-mal täglich.	
Raltegravir[1] + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich. Emtricitabin/Tenofovirdi-soproxil: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Ritonavir + Atazanavir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Atazanavir: Oral, kontinuierlich, 1-mal täglich.	365
Raltegravir[1] + Ritonavir + Darunavir	Zielpopulation	Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich. Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal.	365

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Lopinavir/Ritonavir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Lopinavir/Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal.	365
Lamivudin/Abacavir + Nevirapin	Zielpopulation	Lamivudin/Abacavir: Oral, kontinuierlich, 1-mal täglich. Nevirapin: Oral, kontinuierlich. In den ersten 14 Tagen (Einleitungsphase): 1-mal täglich. Im Anschluss 2-mal täglich.	365
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdi-soproxil	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1.mal.	365
[1]: Raltegravir steht als 600 mg Filmtablette zur einmal täglichen Einnahme à zwei 600 mg Filmtabletten für Erwachsene zur Verfügung. Da diese Dosis jedoch nur für vorbehandelte Patienten, welche bereits durch ein Regime mit Raltegravir supprimiert sind, empfohlen ist, wird diese im vorliegenden Dossier als nicht relevant bewertet.			
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.			

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir/Rilpivirin	Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen	Oral; kontinuierlich, täglich, 1-mal	365
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)			
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
Dolutegravir/Lamivudin/Abacavir	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
Emtricitabin/Elvitegravir/Cobicistat/ Tenofoviralafenamid	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Dolutegravir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Dolutegravir: Oral,	365

		kontinuierlich, täglich 1-mal.	
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Nevirapin	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Nevirapin: Oral, kontinuierlich. In den ersten 14 Tagen (Einleitungsphase): 1-mal täglich. Im Anschluss 2-mal täglich.	365
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Raltegravir[1]	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich.	365
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Ritonavir + Darunavir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal.	365
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	Dolutegravir: Oral, kontinuierlich, täglich 1-mal. Emtricitabin/Tenofovirdi-soproxil: Oral, kontinuierlich, täglich 1-mal.	365
Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
Ritonavir + Darunavir + Dolutegravir	Zielpopulation	Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Dolutegravir: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365

Raltegravir[1] + Lamivudin/Abacavir	Zielpopulation	Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich. Lamivudin/Abacavir: Oral, kontinuierlich, 1-mal täglich.	365
Raltegravir[1] + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich. Emtricitabin/Tenofovirdi-soproxil: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Ritonavir + Atazanavir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Atazanavir: Oral, kontinuierlich, 1-mal täglich.	365
Raltegravir[1] + Ritonavir + Darunavir	Zielpopulation	Raltegravir: Oral, kontinuierlich, 2-mal täglich. Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal. Darunavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal.	365

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Lopinavir/Ritonavir	Zielpopulation	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal. Lopinavir/Ritonavir: Oral, kontinuierlich, täglich, 2-mal.	365
Lamivudin/Abacavir + Nevirapin	Zielpopulation	Lamivudin/Abacavir: Oral, kontinuierlich, 1-mal täglich. Nevirapin: Oral, kontinuierlich. In den ersten 14 Tagen (Einleitungsphase): 1-mal täglich. Im Anschluss 2-mal täglich.	365
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	Oral, kontinuierlich, täglich, 1-mal.	365
[1]: Raltegravir steht als 600 mg Filmtablette zur einmal täglichen Einnahme à zwei 600 mg Filmtabletten für Erwachsene zur Verfügung. Da diese Dosis jedoch nur für vorbehandelte Patienten, welche bereits durch ein Regime mit Raltegravir supprimiert sind, empfohlen ist, wird diese im vorliegenden Dossier als nicht relevant bewertet.			
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.			

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

Geben Sie in den nachfolgenden Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 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 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/Rilpivirin	Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen	365	50 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir/ 25 mg Rilpivirin = 0,05g DDD/0,025 g DDD)	Dolutegravir/Rilpivirin: 0,05 g DDD/0,025 g DDD * 365 Tage = 18,25 g pro Jahr/9,125 g pro Jahr
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)				
Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid	Zielpopulation	365	200 mg/25 mg/ 25 mg (1x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/ 25 mg Rilpivirin/ 25 mg Tenofoviralafenamid = 0,2 g DDD/ 0,025 g DDD/ 0,025 g DDD)	Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid: 0,2g DDD/0,025 g DDD/ 0,025 g DDD *365 Tage = 73 g pro Jahr/9,125 g pro Jahr/9,125 g pro Jahr
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	Zielpopulation	365	50 mg/600 mg/300 mg (1x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir/	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin: 0,05 g DDD/0,6 g DDD/0,3 g DDD * 365 = 18,25 g pro

			600 mg Abacavir/ 300 mg Lamivudin = 0,05 g DDD/ 0,6 g DDD/ 0,3 g DDD)	Jahr/219 g pro Jahr/109,5 g pro Jahr
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	Zielpopulation	365	150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (1x täglich 1 Filmtablette à 150 mg Elvitegravir/150 mg Cobicistat/200 mg Emtricitabin/ 10 mg Tenofoviralafenamid = 0,15 g/0,15 g DDD/0,2 g DDD/0,01 g)	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 0,15 g/0,15 g DDD/0, 2g DDD/0,01 g * 365 = 54,75 g pro Jahr/ 54,75 g pro Jahr/ 73 g pro Jahr/ 3,65 g pro Jahr
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Dolutegravir	Zielpopulation	365	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/25 mg Tenofoviralafenamid = 0,2 g DDD/0,025 g DDD) Dolutegravir: 50 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir = 0,05 DDD)	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 0,2 g DDD/0,025 g DDD * 365 = 73 g pro Jahr/9,125 g pro Jahr Dolutegravir: 0,05 g DDD * 365 = 18,25 g pro Jahr
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Nevirapin	Zielpopulation	365	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/25 mg Tenofoviralafenamid = 0,2 g DDD/0,025 g DDD) Nevirapin: 200 mg (1x täglich 1 Filmtablette in	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 0,2 g DDD/0,025 g DDD * 365 = 73 g pro Jahr/9,125 g pro Jahr Nevirapin im ersten Jahr: 0,2 g * 14 + 0,4 g DDD * 351 = 2,8 g + 140,4 g = 143,2 g im ersten Jahr. Nevirapin im Folgejahr: 0,4 g DDD * 365 = 146 g pro Jahr.

			den ersten 14 Tagen, danach 2 x täglich 1 Filmtablette à 200 g Nevirapin = 0,4 g DDD)	
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Raltegravir	Zielpopulation	365	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/25 mg Tenofoviralafenamid = 0,2 g DDD/0,025 g DDD) Raltegravir: 400 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 400 mg Raltegravir = 0,8 g DDD)	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 0,2 g DDD/0,025 g DDD * 365 = 73 g pro Jahr/9,125 g pro Jahr Raltegravir: 0,8 g DDD * 365 = 292 g pro Jahr
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Ritonavir + Darunavir	Zielpopulation	365	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 200 mg/10 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/10 mg Tenofoviralafenamid = 0,2 g DDD/0,01g) Ritonavir: 200 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir = 0,2 g) Darunavir: 1200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600mg Darunavir = 1,2 g DDD)	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 0,2 g DDD/0,01 g * 365 = 73 g pro Jahr/3,65 g pro Jahr Ritonavir: 0,2 g * 365 = 73 g pro Jahr Darunavir: 1,2 g DDD * 365 = 438 g pro Jahr
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	365	Dolutegravir: 50 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir =	Dolutegravir: 0,05 g DDD * 365 = 18,25 g pro Jahr

			0,05 g DDD) Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: 200 mg/245 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/245 mg Tenofovirdisoproxil = 0,2 g DDD/0,245 mg DDD)	Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: 0,2 g DDD/0,245 mg DDD * 365 = 73 g pro Jahr/89,425 mg pro Jahr
Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	365	Ritonavir: 200 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir = 0,2 g) Darunavir: 1200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Darunavir = 1,2 g DDD) Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: 200 mg/245 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/245 mg Tenofovirdisoproxil = 0,2 g DDD/0,245 mg DDD)	Ritonavir: 0,2 g * 365 = 73 g pro Jahr Darunavir: 1,2 g DDD * 365 = 438 g pro Jahr Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: 0,2 g DDD/0,245 mg DDD * 365 = 73 g pro Jahr/89,425 mg pro Jahr
Ritonavir + Darunavir + Dolutegravir	Zielpopulation	365	Ritonavir: 200 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir = 0,2 g) Darunavir: 1200 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Darunavir = 1,2 g DDD)	Ritonavir: 0,2 g * 365 = 73 g pro Jahr Darunavir: 1,2 g DDD * 365 = 438 g pro Jahr Dolutegravir: 0,05 g DDD * 365 = 18,25 g pro Jahr

			Dolutegravir: 50 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir = 0,05 g DDD	
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	Zielpopulation	365	Raltegravir: 400 mg (2x täglich 1 Filmtablette à 400 mg Raltegravir = 0,8 g DDD) Abacavir/ Lamivudin: 600 mg/300 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Abacavir/300 mg Lamivudin = 0,6 g DDD/0,3 g DDD)	Raltegravir: 0,8 g DDD * 365 = 292 g pro Jahr Abacavir/Lamivudin: 0,6 g DDD/0,2 g DDD * 365 = 219 g pro Jahr/73 g pro Jahr
Raltegravir + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	365	Raltegravir: 400 mg (2x täglich 1 Filmtablette à 400 mg Raltegravir = 0,8 g DDD) Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: 200 mg/245 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/245 mg Tenofovirdisoproxil = 0,2 g DDD/0,245 g DDD)	Raltegravir: 0,8 g DDD * 365 = 292 g pro Jahr Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: 0,2 g DDD/0,245 g DDD * 365 = 73 g pro Jahr/89,425 g pro Jahr
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Ritonavir + Atazanavir	Zielpopulation	365	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 200 mg/10 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/10 mg Tenofoviralafenamid = 0,2 g DDD/0,01 g) Ritonavir:	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 0,2 g DDD/0,01 g * 365 = 73 g pro Jahr/3,65 g pro Jahr Ritonavir: 0,1 g * 365 = 36,5 g pro Jahr Atazanavir: 0,3 g DDD * 365 = 109,5 g pro Jahr

			100 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir = 0,2 g (DDD für Ritonavir in Bezug auf Atazanavir nicht gegeben Atazanavir: 300 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 300 mg Atazanavir = 0,3 g DDD)	
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	Zielpopulation	365	Raltegravir: 400 mg (2x täglich 1 Filmtablette à 400 mg Raltegravir = 0,8 g DDD) Ritonavir: 200 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir = 0,2 g) Darunavir: 1200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Darunavir = 1,2 g DDD)	Raltegravir: 0,8 g DDD * 365 = 292 g pro Jahr Ritonavir: 0,2 g * 365 = 73 g pro Jahr Darunavir: 1,2 g DDD * 365 = 438 g pro Jahr

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Lopinavir/Ritonavir	Zielpopulation	365	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 200 mg/10 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/10 mg Tenofoviralafenamid = 0,2 g DDD/0,01 g) Lopinavir/Ritonavir: 200 mg/50 mg (2 x täglich 2 Filmtabletten à 200 mg Lopinavir/50 mg Ritonavir = 0,8 g DDD/0,2 g)	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 0,2 g DDD/0,01g * 365 = 73 g pro Jahr/3,65 g pro Jahr Lopinavir/Ritonavir: 0,8 g DDD/0,2 g * 365 = 292 g pro Jahr/73 g pro Jahr
Abacavir/Lamivudin + Nevirapin	Zielpopulation	365	Abacavir/ Lamivudin: 600 mg/300 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Abacavir/ 300 mg Lamivudin = 0,6 g DDD/0,3 g DDD) Nevirapin: 200 mg (1x täglich 1 Filmtablette in den ersten 14 Tagen, danach 2 x täglich 1 Filmtablette à 200 g Nevirapin = 0,4 g DDD)	Abacavir/Lamivudin: 0,6 g DDD/0,2g DDD * 365 = 219 g pro Jahr/7 3g pro Jahr Nevirapin im ersten Jahr: 0,2 g * 14 + 0,4 g DDD * 351 = 2,8 g + 140,4 g = 143,2 g im ersten Jahr Nevirapin im Anschluss: 0,4g DDD * 365 = 146g pro Jahr
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	365	600 mg/200 mg/245 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Efavirenz/200 mg Emtricitabin/245 mg Tenofovirdisoproxil = 0,6 g DDD/0,2 g DDD/0,245 g DDD)	0,6 g DDD/0,2 g DDD/0,245 g DDD * 365 = 219 g pro Jahr/73 g pro Jahr/89,425 g pro Jahr

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Behand-lungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/Rilpi-virin	Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen	365	50 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir/ 25mg Rilpivirin = 0,05 g DDD/0,025 g DDD)	Dolutegravir/Rilpivirin: 0,05 g DDD/0,025 g DDD * 365 Tage = 18,25 g pro Jahr/9,125 g pro Jahr
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)				
Emtricitabin/Rilpi-virin/Tenofovirala-fenamid	Zielpopulation	365	200 mg/25 mg/ 25 mg (1x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/ 25 mg Rilpivirin/ 25 mg Tenofo-viralafenamid = 0,2 g DDD/ 0,025 g DDD/ 0,025 g DDD)	Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofo-viralafenamid: 0,2 g DDD/0,025 g DDD/ 0,025 g DDD *365 Tage = 73 g pro Jahr/9,125 g pro Jahr/9,125 g pro Jahr
Dolutegravir/Abaca-vir/Lamivudin	Zielpopulation	365	50 mg/600 mg/300 mg (1x täglich 1 Filmtablette à 50	Dolutegravir/Abacavir/Lami-vudin: 0,05 g DDD/0,6 g DDD/ 0,3 g DDD * 365 = 18,25 g pro

			mg Dolutegravir/ 600 mg Abacavir/ 300 mg Lamivudin = 0,05 g DDD/ 0,6 g DDD/ 0,3 g DDD)	Jahr/219 g pro Jahr/109,5 g pro Jahr
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid	Zielpopulation	365	150 mg/150 mg/200 mg/10 mg (1x täglich 1 Filmtablette à 150 mg Elvitegravir/150 mg Cobicistat/200 mg Emtricitabin/ 10 mg Tenofoviralafenamid = 0,15 g/0,15 g DDD/0,2 g DDD/0,01 g)	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 0,15 g/0,15g DDD/0,2 g DDD/0,01 g * 365 = 54,75 g pro Jahr/ 54,75 g pro Jahr/ 73 g pro Jahr/ 3,65 g pro Jahr
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Dolutegravir	Zielpopulation	365	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/25 mg Tenofoviralafenamid = 0,2 g DDD/0,025 g DDD) Dolutegravir: 50 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir = 0,05 g DDD	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 0,2 g DDD/0,025 g * 365 = 73 g pro Jahr/9,125 g pro Jahr Dolutegravir: 0,05 g DDD * 365 = 18,25 g pro Jahr
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Nevirapin	Zielpopulation	365	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/25 mg Tenofoviralafenamid = 0,2 g DDD/0,025 g DDD) Nevirapin: 200 mg (1x täglich 1	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 0,2 g DDD/0,025 g DDD * 365 = 73 g pro Jahr/9,125 g pro Jahr Nevirapin im ersten Jahr: 0,2 g * 14 + 0,4 g DDD * 351 = 2,8 g + 140,4 g = 143,2 g im ersten Jahr Nevirapin im Anschluss: 0,4 g DDD * 365 = 146 g pro Jahr

			Filmtablette in den ersten 14 Tagen, danach 2 x täglich 1 Filmtablette à 200 g Nevirapin = 0,4 g DDD)	
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid + Raltegravir	Zielpopulation	365	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/25 mg Tenofovirala-fenamid = 0,2 g DDD/0,025 g DDD) Raltegravir: 400 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 400 mg Raltegravir = 0,8 g DDD)	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: 0,2 g DDD/0,025 g DDD * 365 = 73 g pro Jahr/9,125 g pro Jahr Raltegravir: 0,8 g DDD * 365 = 292 g pro Jahr
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid + Ritonavir + Darunavir	Zielpopulation	365	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 200 mg/10 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/10 mg Tenofovirala-fenamid = 0,2 g DDD/0,01 g DDD) Ritonavir: 200 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir = 0,2 g) Darunavir: 1200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Darunavir = 1,2g DDD)	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: 0,2 g DDD/0,01 g DDD * 365 = 73 g pro Jahr/3,65 g pro Jahr Ritonavir: 0,2g * 365 = 73 g pro Jahr Darunavir: 1,2 g DDD * 365 = 438 g pro Jahr
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofo-	Zielpopulation	365	Dolutegravir: 50 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à	Dolutegravir: 0,05g DDD * 365 = 18,25 g pro Jahr

virdisoproxil			50 mg Dolutegravir = 0,05 g DDD Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: 200 mg/245 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/245 mg Tenofovirdisoproxil = 0,2 g DDD/0,245 g DDD)	Emtricitabin/Tenofovirdi-soproxil: 0,2 g DDD/0,245 mg DDD * 365 = 73 g pro Jahr/89,425 mg pro Jahr
Ritonavir + Darunavir + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	365	Ritonavir: 200 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir = 0,2 g) Darunavir: 1200 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600mg Darunavir = 1,2 g DDD) Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: 200 mg/245 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/245 mg Tenofovirdi-soproxil = 0,2 g DDD/0,245 g DDD)	Ritonavir: 0,2 g * 365 = 73 g pro Jahr Darunavir: 1,2 g DDD * 365 = 438 g pro Jahr Emtricitabin/Tenofovirdi-soproxil: 0,2 g DDD/0,245 g DDD * 365 = 73 g pro Jahr/89,425 mg pro Jahr
Ritonavir + Darunavir + Dolutegravir	Zielpopulation	365	Ritonavir: 200 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir = 0,2 g) Darunavir: 1200mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Darunavir =	Ritonavir: 0,2g * 365 = 73 g pro Jahr Darunavir: 1,2g DDD * 365 = 438 g pro Jahr Dolutegravir: 0,05 g DDD * 365 = 18,25 g pro Jahr

			1,2 g DDD) Dolutegravir: 50 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir = 0,05 g DDD	
Raltegravir + Abacavir/Lamivudin	Zielpopulation	365	Raltegravir: 400 mg (2x täglich 1 Filmtablette à 400 mg Raltegravir = 0,8 g DDD) Abacavir/ Lamivudin: 600 mg/300 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Abacavir/300 mg Lamivudin = 0,6 g DDD/0,3 g DDD)	Raltegravir: 0,8 g DDD * 365 = 292 g pro Jahr Abacavir/Lamivudin: 0,6 g DDD/0,2 g DDD * 365 = 219 g pro Jahr/73 g pro Jahr
Raltegravir + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	365	Raltegravir: 400 mg (2x täglich 1 Filmtablette à 400 mg Raltegravir = 0,8 g DDD) Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil: 200 mg/245 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/245 mg Tenofo-virdisoproxil = 0,2 g DDD/0,245 g DDD)	Raltegravir: 0,8 g DDD * 365 = 292 g pro Jahr Emtricitabin/Tenofovirdi-soproxil: 0,2 g DDD/0,245 g DDD * 365 = 73 g pro Jahr/89,425 mg pro Jahr
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid + Ritonavir + Atazanavir	Zielpopulation	365	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 200 mg/10 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/10 mg Tenofovirala-fenamid) Ritonavir:	Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid: 0,2 g DDD/0,01 g * 365 = 73 g pro Jahr/3,65 g pro Jahr Ritonavir: 0,1 g * 365 = 36,5 g pro Jahr Atazanavir: 0,3 g DDD * 365 = 109,5 g pro

			100 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir = 0,1 g) Atazanavir: 300 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 300 mg Atazanavir = 0,3 g DDD)	Jahr
Raltegravir + Ritonavir + Darunavir	Zielpopulation	365	Raltegravir: 400 mg (2x täglich 1 Filmtablette à 400 mg Raltegravir = 0,8 g DDD) Ritonavir: 200 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 100 mg Ritonavir = 0,2 g) Darunavir: 1200 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Darunavir = 1,2 g DDD)	Raltegravir: 0,8 g DDD * 365 = 292 g pro Jahr Ritonavir: 0,2 g * 365 = 73 g pro Jahr Darunavir: 1,2 g DDD * 365 = 438 g pro Jahr

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid + Lopinavir/Ritonavir	Zielpopulation	365	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 200 mg/10 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin/10 mg Tenofoviralafenamid = 0,2 g DDD/0,01 g) Lopinavir/Ritonavir: 200 mg/50 mg (2 x täglich 2 Filmtabletten à 200 mg Lopinavir/50 mg Ritonavir = 0,8 g DDD/0,2 g)	Emtricitabin/Tenofoviralafenamid: 0,2 g DDD/0,01 g * 365 = 73 g pro Jahr/3,65 g pro Jahr Lopinavir/Ritonavir: 0,8 g DDD/0,2 g * 365 = 292 g pro Jahr/73 g pro jahr
Abacavir/Lamivudin + Nevirapin	Zielpopulation	365	Abacavir/ Lamivudin: 600 mg/300 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Abacavir/ 300 mg Lamivudin = 0,6 g DDD/0,3 g DDD) Nevirapin: 200 mg (1x täglich 1 Filmtablette in den ersten 14 Tagen, danach 2 x täglich 1 Filmtablette à 200 g Nevirapin = 0,4 g DDD)	Abacavir/Lamivudin: 0,6 g DDD/0,2 g DDD * 365 = 219 g pro Jahr/73 g pro Jahr Nevirapin im ersten Jahr: 0,2 g * 14 + 0,4 g DDD * 351 = 2,8 g + 140,4 g = 143,2 g im ersten Jahr. Nevirapin im Anschluss: 0,4 g DDD * 365 = 146 g pro Jahr.
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Zielpopulation	365	600 mg/200 mg/245 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Efavirenz/200 mg Emtricitabin/245 mg Tenofovirdisoproxil = 0,6 g DDD/0,2 g DDD/0,245 g DDD)	0,6 g DDD/0,2 g DDD/0,245 g DDD * 365 = 219 g pro Jahr/73 g pro Jahr/89,425 g pro Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zu den Dosierungen der Wirkstoffe wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen. Die Angaben zu den DDD stammen aus der amtlichen Auflistung der DDD des WIdO (Wissenschaftliches Institut der AOK) (18). Ist keine DDD vorhanden oder weicht die in der entsprechenden Fachinformation vorgegebene Dosierung von der DDD ab, wird lediglich der Verbrauch angegeben (Anzahl der Anwendungen pro Jahr (365) * empfohlene Dosierung aus der entsprechenden Fachinformation (1-14)).

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 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 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“

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**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dolutegravir/Rilpivirin (JULUCA)	JULUCA: 90 Stk. 50 mg/25 mg 3.386,01 € 30 Stk. 50 mg / 25 mg 1.155,50 €	JULUCA: 90 Stk. 50 mg/25 mg 3.194,14 €[a,b] 30 Stk. 50 mg / 25 mg 1.090,36 € [a,b]
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)		
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid (ODEFSEY®)	ODEFSEY®: 90 Stk. 200 mg/ 25 mg/ 25 mg 3.524,71 €	ODEFSEY®: 90 Stk. 200 mg/ 25 mg/ 25 mg 3.324,92 €[a,b]
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin (TRIUMEQ)	TRIUMEQ: 90 Stk. 50 mg/ 600 mg/ 300 mg 3.532,18 €	TRIUMEQ: 90 Stk. 50 mg/ 600 mg/ 300 mg 3.530,41 €[a]
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (GENVOYA®)	GENVOYA®: 90 Stk. 150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 10 mg 3.440,06 €	GENVOYA®: 90 Stk. 150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 10 mg 3.245,10 €[a,b]
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Dolutegravir (TIVICAY)	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25mg) 1.928,97 € TIVICAY: 90 Stk. 50 mg 2.134,88 €	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25mg) 1.927,20 €[a] TIVICAY: 90 Stk. 50 mg 2.133,11 €[a]
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.928,97 € NEVIRAPIN Hormosan: 120 Stk. 200 mg 279,02 €	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.927,20 €a NEVIRAPIN Hormosan: 120 Stk. 200 mg 254,37 €[a,b]
Emtricitabin/Tenofovirala-	DESCOVY®:	DESCOVY®:

fenamid (DESCOVY®) + Raltegravir (ISENTRESS®)	90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.928,97 € ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.594,52 €	90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.927,20 €[a] ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.447,85 €[a,b]
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	DESCOVY®: 90 Stk. 200mg/ 10 mg (25 mg) 1.928,97 € NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 169,94 € PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 930,88 €	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.927,20 €[a] NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 159,37 €[a,b] PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 878,18 €[a,b]
Dolutegravir (TIVICAY) + Emtricitabin/Tenofovirdi-soproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	TIVICAY: 90 Stk. 50 mg 2.134,88 € EMTRICITABIN/Tenofovirdi-soproxil AL: 30 Stk. 200 mg/ 245 mg 69,90 €	TIVICAY: 90 Stk. 50 mg 2.133,11 €[a] EMTRICITABIN/Tenofovirdi-soproxil AL: 30 Stk. 200 mg/ 245 mg 65,33 €[a.b]
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 169,94 € PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 930,88 € EMTRICITABIN/Tenofovirdi-soproxil AL: 30 Stk. 200 mg/ 245 mg 69,90 €	NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 159,37 €[a,b] PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 878,18 €[a,b] EMTRICITABIN/Tenofovirdi-soproxil AL: 30 Stk. 200 mg/ 245 mg 65,33 €[a,b]
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Dolutegravir (TIVICAY)	NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 169,94 € PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 930,88 €	NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 159,37 €[a,b] PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 878,18 €[a,b]

	TIVICAY: 90 Stk. 50 mg 2.134,88 €	TIVICAY: 90 Stk. 50 mg 2.133,11 €[a]
Raltegravir (ISENTRESS®) + Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan)	ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.594,52 € ABACAVIR/Lamivudin Hormosan: 30 Stk. 600 mg/ 300 mg 567,49 €	ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.447,85 €[a,b] ABACAVIR/Lamivudin Hormosan: 30 Stk. 600 mg/ 300 mg 539,31 €[a,b]
Raltegravir (ISENTRESS®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.594,52 € EMTRICITABIN/Tenofovirdi-soproxil AL: 30 Stk. 200 mg/ 245 mg 69,90 €	ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.447,85 €[a,b] EMTRICITABIN/Tenofovirdi-soproxil AL: 30 Stk. 200 mg/ 245 mg 65,33 €[a.b]
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Atazanavir (REYATAZ®)	DESCOVY®: 90 Stk. 200mg/ 10mg (25mg) 1.928,97 € NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 169,94 € REYATAZ®: 60 Stk. 300 mg 838,45 €	DESCOVY®: 90 Stk. 200mg/ 10mg (25mg) 1.927,20 €[a] NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 159,37 €[a,b] REYATAZ®: 60 Stk. 300 mg 784,84 €[a,b,c]
Raltegravir (ISENTRESS®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.594,52 € NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 169,94 € PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 930,88 €	ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.447,85 €[a,b] NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 159,37 €[a,b] PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 878,18 €[a,b]

Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Lopinavir/Ritonavir (KALETRA®)	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.928,97 € KALETRA®: 360 Stk. 200 mg/ 50 mg 2.530,64 €	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.927,20 €[a] KALETRA®: 360 Stk. 200 mg/ 50 mg 2.317,17 €[a,b,c]
Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	ABACAVIR/Lamivudin Hormosan: 30 Stk. 600 mg/ 300 mg 567,49 € NEVIRAPIN Hormosan: 120 Stk. 200 mg 279,02 €	ABACAVIR/Lamivudin Hormosan: 30 Stk. 600 mg/ 300 mg 539,31 €[a,b] NEVIRAPIN Hormosan: 120 Stk. 200 mg 254,37 €[a,b]
Efavirenz/Emtricitabin/Te-nofovirdisoproxil (EFAVIRENZ/EMTRICI-TABIN/Tenofovirdisoproxil AL)	EFAVIRENZ/EMTRICITABIN/Te-nofovirdis AL: 30 Stk. 600 mg/ 200 mg/ 245 mg 810,07 €	EFAVIRENZ/EMTRICITABIN/Te-nofovirdis AL: 30 Stk. 600 mg/ 200 mg/ 245 mg 770,38 €[a,b]
a: Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1 b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 c: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a SGB V Abs. 3a d: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b		

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“

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**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation		
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dolutegravir/Rilpivirin (JULUCA)	JULUCA: 90 Stk. 50 mg/25 mg 3.386,01 € 30 Stk. 50 mg / 25 mg 1.155,50 €	JULUCA: 90 Stk. 50 mg/25 mg 3.194,14 €[a,b] 30 Stk. 50 mg / 25 mg 1.090,36 € [a,b]
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)		
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid (ODEFSEY®)	ODEFSEY®: 90 Stk. 200 mg/ 25mg/ 25 mg 3.524,71 €	ODEFSEY®: 90 Stk. 200 mg/ 25 mg/ 25 mg 3.324,92 €[a,b]
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin (TRIUMEQ)	TRIUMEQ: 90 Stk. 50 mg/ 600 mg/ 300 mg 3.532,18 €	TRIUMEQ: 90 Stk. 50 mg/ 600 mg/ 300 mg 3.530,41 €[a]
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (GENVOYA®)	GENVOYA®: 90 Stk. 150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 10 mg 3.440,06 €	GENVOYA®: 90 Stk. 150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 10 mg 3.245,10 €[a,b]
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Dolutegravir (TIVICAY)	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.928,97 € TIVICAY: 90 Stk. 50 mg 2.134,88 €	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.927,20 €[a] TIVICAY: 90 Stk. 50 mg 2.133,11 €[a]
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.928,97 € NEVIRAPIN Hormosan: 120 Stk. 200 mg 279,02 €	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.927,20 €a NEVIRAPIN Hormosan: 120 Stk. 200 mg 254,37 €[a,b]

Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Raltegravir (ISENTRESS®)	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.928,97 € ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.594,52 €	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.927,20 €[a] ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.447,85 €[a,b]
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.928,97 € NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 169,94 € PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 930,88 €	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.927,20 €[a] NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 159,37 €[a,b] PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 878,18 €[a,b]
Dolutegravir (TIVICAY) + Emtricitabin/Tenofovirdi-soproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	TIVICAY: 90 Stk. 50 mg 2.134,88 € EMTRICITABIN/Tenofovirdi-soproxil AL: 30 Stk. 200 mg/ 245 mg 69,90 €	TIVICAY: 90 Stk. 50 mg 2.133,11 €[a] EMTRICITABIN/Tenofovirdi-soproxil AL: 30 Stk. 200 mg/ 245 mg 65,33 €[a.b]
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 169,94 € PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 930,88 € EMTRICITABIN/Tenofovirdi-soproxil AL: 30 Stk. 200 mg/ 245 mg 69,90 €	NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 159,37 €[a,b] PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 878,18 €[a,b] EMTRICITABIN/Tenofovirdi-soproxil AL: 30 Stk. 200 mg/ 245 mg 65,33 €[a,b]
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Dolutegravir (TIVICAY)	NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 169,94 € PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 930,88 €	NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 159,37 €[a,b] PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 878,18 €[a,b]

	TIVICAY: 90 Stk. 50 mg 2.134,88 €	TIVICAY: 90 Stk. 50 mg 2.133,11 €[a]
Raltegravir (ISENTRESS®) + Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan)	ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.594,52 € ABACAVIR/Lamivudin Hormosan: 30 Stk. 600 mg/ 300 mg 567,49 €	ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.447,85 €[a,b] ABACAVIR/Lamivudin Hormosan: 30 Stk. 600 mg/ 300 mg 539,31 €[a,b]
Raltegravir (ISENTRESS®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.594,52 € EMTRICITABIN/Tenofovirdi-soproxil AL: 30 Stk. 200 mg/ 245 mg 69,90 €	ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.447,85 €[a,b] EMTRICITABIN/Tenofovirdi-soproxil AL: 30 Stk. 200 mg/ 245 mg 65,33 €[a,b]
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Atazanavir (REYATAZ®)	DESCOVY®: 90 Stk. 200mg/ 10mg (25mg) 1.928,97 € NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 169,94 € REYATAZ®: 60 Stk. 300 mg 838,45 €	DESCOVY®: 90 Stk. 200mg/ 10mg (25mg) 1.927,20 €[a] NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 159,37 €[a,b] REYATAZ®: 60 Stk. 300 mg 784,84 €[a,b,c]
Raltegravir (ISENTRESS®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.594,52 € NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 169,94 € PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 930,88 €	ISENTRESS®: 180 Stk. 400 mg 2.447,85 €[a,b] NORVIR®: 90 Stk. 100 mg 159,37 €[a,b] PREZISTA®: 60 Stk. 600 mg 878,18 €[a,b]

Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Lopinavir/Ritonavir (KALETRA®)	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.928,97 € KALETRA®: 360 Stk. 200 mg/ 50 mg 2.530,64 €	DESCOVY®: 90 Stk. 200 mg/ 10 mg (25 mg) 1.927,20 €[a] KALETRA®: 360 Stk. 200 mg/ 50 mg 2.317,17 €[a,b,c]
Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	ABACAVIR/Lamivudin Hormosan: 30 Stk. 600 mg/ 300 mg 567,49 € NEVIRAPIN Hormosan: 120 Stk. 200 mg 279,02 €	ABACAVIR/Lamivudin Hormosan: 30 Stk. 600 mg/ 300 mg 539,31 €[a,b] NEVIRAPIN Hormosan: 120 Stk. 200 mg 254,37 €[a,b]
Efavirenz/Emtricitabin/Te-nofovirdisoproxil (EFAVIRENZ/EMTRICI-TABIN/Tenofovirdisoproxil AL)	EFAVIRENZ/EMTRICITABIN/Te-nofovirdis AL: 30 Stk. 600 mg/ 200 mg/ 245 mg 810,07 €	EFAVIRENZ/EMTRICITABIN/Te-nofovirdis AL: 30 Stk. 600 mg/ 200 mg/ 245 mg 770,38 €[a,b]
a: Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1 b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 c: Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a SGB V Abs. 3a d: Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurde die jeweils wirtschaftlichste Packung gewählt. Importierte Arzneimittel, sowie Arzneimittel außer Vertrieb wurden nicht berücksichtigt. Die jeweiligen Informationen zu den Kosten entstammen der Lauer-Fischer Datenbank (Stand des Datensatzes: 15.03.2018, Packungspreise aktualisiert: 15.05.2018).

Die Kosten pro Packung für Juluca für die GKV setzen sich wie folgt zusammen:

<u>Juluca 50 mg/25 mg (DTG/RPV), 90 Stück</u>

- Apothekenabgabepreis: 3.386,01 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1: 1,77 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1: 190,10 €

Daraus ergeben sich Kosten in Höhe von 3.194,14 € pro Packung für die GKV.

Juluca 50 mg/25 mg (DTG/RPV), 30 Stück

- Apothekenabgabepreis: 1.155,50 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1: 1,77 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1: 63,37 €

Daraus ergeben sich Kosten in Höhe von 1.090,36 € pro Packung für die GKV.

Stellvertretend für die weiteren Vertreter der zVT sollen nachfolgend beispielhaft die Herleitungen der Kosten pro Packung, sowie die gesetzlich vorgesehenen Abschläge für Kaletra® (Lopinavir/Ritonavir) und NEVIRAPIN Hormosan (Nevirapin) dargestellt werden:

Kaletra® 200 mg/50 mg (Lopinavir/Ritonavir), 360 Stk.:

- Apothekenabgabepreis: 2530,64 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1: 1,77 €
- Rabatt durch Preismoratorium gemäß § 130a SGB V Abs. 3a: 70,45 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1: 141,25 €

Daraus ergeben sich insgesamt Kosten in Höhe von 2317,17 € pro Packung für die GKV.

NEVIRAPIN Hormosan 200 mg (Nevirapin), 120 Stk.:

- Apothekenabgabepreis: 279,02 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1: 1,77 €
- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß 130a SGB V Abs. 1: 12,72 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß 130a SGB V Abs. 3b: 10,16 €

Daraus ergeben sich insgesamt Kosten in Höhe von 254,37 € pro Packung für die GKV.

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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/Rilpivirin (JULUCA)	Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen	Keine	-	-
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)				
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid (ODEFSEY®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin (TRIUMEQ)	Zielpopulation	Keine	-	-
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (GENVOYA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Dolutegravir (TIVICAY)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®)	Zielpopulation	Keine	-	-

+ Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)				
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Raltegravir (ISENTRESS®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Dolutegravir (TIVICAY) + Emtricitabin/Tenofovirdi-soproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Dolutegravir (TIVICAY)	Zielpopulation	Keine	-	-
Raltegravir (ISENTRESS®) + Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan)	Zielpopulation	Keine	-	-
Raltegravir (ISENTRESS®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Atazanavir (REYATAZ®)	Zielpopulation	Keine	-	-

Raltegravir (ISENTRESS®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Lopinavir/Ritonavir (KALETRA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	Zielpopulation	Keine	-	-
Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (EFAVIRENZ/EMTRICI-TABIN/Tenofovirdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/Rilpivirin (JULUCA)	Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen	Keine	-	-
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)				
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid (ODEFSEY®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin (TRIUMEQ)	Zielpopulation	Keine	-	-
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (GENVOYA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Dolutegravir (TIVICAY)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Nevirapin (NEVIRAPIN	Zielpopulation	Keine	-	-

Hormosan)				
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Raltegravir (ISENTRESS®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Dolutegravir (TIVICAY) + Emtricitabin/Tenofovirdi-soproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Dolutegravir (TIVICAY)	Zielpopulation	Keine	-	-
Raltegravir (ISENTRESS®) + Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan)	Zielpopulation	Keine	-	-
Raltegravir (ISENTRESS®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Atazanavir (REYATAZ®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Raltegravir (ISENTRESS®) +	Zielpopulation	Keine	-	-

Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)				
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Lopinavir/Ritonavir (KALETRA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	Zielpopulation	Keine	-	-
Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (EFAVIRENZ/EMTRICI-TABIN/Tenofovirdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Für das zu bewertende Arzneimittel, sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden regelhafte Inanspruchnahmen ärztlicher Behandlungen oder Verordnungen von sonstigen Leistungen zulasten der GKV in den entsprechenden Fach- und Gebrauchsinformationen identifiziert. Allerdings bestehen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien keine Unterschiede hinsichtlich der notwendigen zusätzlichen GKV-Leistungen.

Die Deutsch-Österreichische Leitlinie zur ART der HIV-Infektion empfiehlt grundsätzlich eine genotypische Resistenzbestimmung für ART-vorbehandelte Patienten (19). Diese ist im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM: 32828, Stand: 2. Quartal 2018) mit 260 € pro Anwendung beziffert (20). Da diese Leistung jedoch sowohl für das zu bewertende Arzneimittel, als auch die zweckmäßigen Vergleichstherapien gilt, wird diese in den Tabellen Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 nicht spezifisch aufgeführt.

Darüber hinaus geben die entsprechenden Fachinformationen zu Abacavir und Maraviroc zusätzliche Untersuchungen vor (21, 22). Für Maraviroc muss vor Beginn der Therapie anhand einer Blutprobe nachgewiesen werden, dass ausschließlich CCR5-tropes-HIV-1 vorliegt. Für Abacavir sollte jeder Patient vor Beginn der Therapie auf das Vorhandensein des HLA-B*5701 Allel untersucht werden. Diese zusätzlich notwendingen Leistungen gelten jedoch nur für das Einleitungsjahr der Therapien, im Rahmen der Erhaltungstherapie in den Folgejahren entfallen diese. Daher wird auf eine gesonderte Darstellung im Dossier verzichtet.

Insgesamt wird der Darstellung der zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen in den Beschlüssen zu Odefsey®, Genvoya®, Tivicay, Triumeq, Edurant®, Eviplera® und Stribild® gefolgt (23-29).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 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 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Keine	-

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

Es wurden keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT hinsichtlich kontinuierlicher notwendiger zusätzlicher GKV-Leistungen festgestellt.

Geben Sie in Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-23 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (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 3-24: 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) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patienten-gruppe insgesamt in Euro**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/Rilpi-virin (JULUCA)	Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen	Keine	-	-
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)				
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofovirala-fenamid (ODEFSEY®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin (TRIUMEQ)	Zielpopulation	Keine	-	-
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (GENVOYA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenof	Zielpopulation	Keine	-	-

ovirala-fenamid (DESCOVY®) + Dolutegravir (TIVICAY)				
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Raltegravir (ISENTRESS®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofovirala-fenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Dolutegravir (TIVICAY) + Emtricitabin/Teno-fovirdisoproxil (EMTRICITABIN/ Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Emtricitabin /Tenofovirdi-soproxil (EMTRICITABIN/ Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-
Ritonavir (NORVIR®) +	Zielpopulation	Keine	-	-

Darunavir (PREZISTA®) + Dolutegravir (TIVICAY)				
Raltegravir (ISENTRESS®) + Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan)	Zielpopulation	Keine	-	-
Raltegravir (ISENTRESS®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/ Tenofovirdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Atazanavir (REYATAZ®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Raltegravir (ISENTRESS®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	Zielpopulation	Keine	-	-

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Lopinavir/Ritonavir (KALETRA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	Zielpopulation	Keine	-	-
Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (EFAVIRENZ/EMTRICI-TABIN/Tenofovirdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**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**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/Rilpi-virin (JULUCA)	Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen	Keine	-	-
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)				
Emtricitabin/Rilpi-virin/Tenofovira-lafenamid (ODEFSEY®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin (TRIUMEQ)	Zielpopulation	Keine	-	-
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid (GENVOYA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Teno-foviralafenamid (DESCOVY®) + Dolutegravir	Zielpopulation	Keine	-	-

(TIVICAY)				
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid (DESCOVY®) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid (DESCOVY®) + Raltegravir (ISENTRESS®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofo-viralafenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Dolutegravir (TIVICAY) + Emtricitabin/Tenofo-virdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Dolutegravir (TIVICAY)	Zielpopulation	Keine	-	-
Raltegravir (ISENTRESS®) + Abacavir/Lamivudin	Zielpopulation	Keine	-	-

(ABACAVIR/Lamivudin Hormosan)				
Raltegravir (ISENTRESS®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofovirdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Atazanavir (REYATAZ®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Raltegravir (ISENTRESS®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Emtricitabin/Tenofovir alafenamid (DESCOVY®) + Lopinavir/Ritonavir (KALETRA®)	Zielpopulation	Keine	-	-
Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	Zielpopulation	Keine	-	-
Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (EFAVIRENZ/EMTRICITABIN/Tenofovirdisoproxil AL)	Zielpopulation	Keine	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, 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 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation“

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellindikation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir/Rilpivirin (JULUCA)	Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen	JULUCA: 12.954,01 €	425.850.124,74 € - 456.473.404,38 €
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)			
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid (ODEFSEY®)	Zielpopulation	ODEFSEY®: 13.484,40 €	443.286.092,55 € - 475.163.208,89 €
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin (TRIUMEQ)	Zielpopulation	TRIUMEQ: 14.317,77 €	470.682.498,82 € - 504.529.716,30 €
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (GENVOYA®)	Zielpopulation	GENVOYA®: 13.160,68 €	432.644.303,90 € - 463.756.159,30 €
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Dolutegravir (TIVICAY)	Zielpopulation	DESCOVY®: 7.815,87 € + TIVICAY: 8.650,95 € = 16.466,81 €	541.330.003,26 € - 580.257.548,66 €
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	Zielpopulation	DESCOVY®: 7.815,87 € + NEVIRAPIN Hormosan[b]: 1.547,42 € = 9.363,28 €	307.808.603,70 € - 329.943.407,47 €
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid	Zielpopulation	DESCOVY®:	583.291.874,45 € -

(DESCOVY®) + Raltegravir (ISENTRESS®)		7.815,87 € + ISENTRESS®: 9.927,39 € = 17.743,26 €	625.236.937,15 €
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	Zielpopulation	DESCOVY®: 7.815,87 € + NORVIR®: 1.292,67 € + PREZISTA®: 10.684,52 € = 19.793,06 €	650.677.054,44 € - 697.467.848,28 €
Dolutegravir (TIVICAY) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	TIVICAY: 8.650,95 € + EMTRICITABIN/ Tenofovirdi-soproxil AL: 794,85 € = 9.445,79 €	310.521.046,57 € - 332.850.904,63 €
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	NORVIR®: 1.292,67 € + PREZISTA®: 10.684,52 € + EMTRICITABIN/ Tenofovirdi-soproxil AL: 794,85 € = 12.772,04 €	419.868.097,75 € - 450.061.204,25 €
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Dolutegravir (TIVICAY)	Zielpopulation	NORVIR®: 1.292,67 € + PREZISTA®: 10.684,52 € + TIVICAY: 8.650,95 € =	678.129.456,10 € - 726.894.377,74 €

		20.628,14 €	
Raltegravir (ISENTRESS®) + Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan)	Zielpopulation	ISENTRESS®: 9.927,39 € + ABACAVIR/Lamivudin Hormosan: 6.561,61 € = 16.489,00 €	542.059.276,42 € - 581.039.264,54 €
Raltegravir (ISENTRESS®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofovirdisoproxil AL)	Zielpopulation	ISENTRESS®: 9.927,39 € + EMTRICITABIN/Tenofovirdisoproxil AL: 794,85 € = 10.722,24 €	352.482.917,76 € - 377.830.293,12 €
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Atazanavir (REYATAZ®)	Zielpopulation	DESCOVY®: 7.815,87 € + NORVIR®: 646,33 € + REYATAZ®: 9.548,89 € = 18.011,09 €	592.096.481,34 € - 634.674.691,54 €
Raltegravir (ISENTRESS®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	Zielpopulation	ISENTRESS®: 9.927,39 € + NORVIR®: 1.292,67 € + PREZISTA®: 10.684,52 € = 21.904,59 €	720.091.327,29 € - 771.873.766,23 €

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Lopinavir/Ritonavir (KALETRA®)	Zielpopulation	DESCOVY®: 7.815,87 € + KALETRA®: 9.397,41 € = 17.213,28 €	565.869.311,93 € - 606.561.501,91 €
Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	Zielpopulation	ABACAVIR/ Lamivudin Hormosan: 6.561,61 € + NEVIRAPIN Hormosan: 1.547,42 € = 8.109,02 €	266.576.005,67 € - 285.745.734,86 €
Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (EFAVIRENZ/EMTRICI-TABIN/Tenofovirdisoproxil AL)	Zielpopulation	EFAVIRENZ/EMTRICI-TABIN/Tenofo-virdisoproxil AL: 9.372,96 €	308.126.577,46 € - 330.284.247,02 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. b: Die 14-tägige Einleitungsphase für Nevirapin wird nicht dargestellt.			

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) in der Teilpopulation „vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation“

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellindikation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir/Rilpivirin (JULUCA)	Erwachsene, die virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens 6 Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen NNRTI oder INI aufweisen	JULUCA: 12.954,01 €	229.311.885,02 € - 245.802.339,75 €
Operationalisierte, zweckmäßige Vergleichstherapie (vergleichbare Therapien)			
Emtricitabin/Rilpivirin/ Tenofoviralafenamid (ODEFSEY®)	Zielpopulation	ODEFSEY®: 13.484,40 €	238.700.809,46 € - 255.866.447,83 €
Dolutegravir/Abacavir/ Lamivudin (TRIUMEQ)	Zielpopulation	TRIUMEQ: 14.317,77 €	253.453.233,38 € - 271.679.759,54 €
Elvitegravir/Cobicistat/ Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (GENVOYA®)	Zielpopulation	GENVOYA®: 13.160,68 €	232.970.416,37 € - 249.723.966,25 €
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Dolutegravir (TIVICAY)	Zielpopulation	DESCOVY®: 7.815,87 € + TIVICAY: 8.650,95 € = 16.466,81 €	291.495.519,79 € - 312.457.772,46 €
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	Zielpopulation	DESCOVY®: 7.815,87 € + NEVIRAPIN Hormosan[b]: 1.547,42 € =	165.748.856,32 € - 177.668.317,06 €

		9.363,28 €	
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Raltegravir (ISENTRESS®)	Zielpopulation	DESCOVY®: 7.815,87 € + ISENTRESS®: 9.927,39 € = 17.743,26 €	314.091.159,02 € - 336.678.326,88 €
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	Zielpopulation	DESCOVY®: 7.815,87 € + NORVIR®: 1.292,67 € + PREZISTA®: 10.684,52 € = 19.793,06 €	350.376.748,12 € - 375.573.313,50 €
Dolutegravir (TIVICAY) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	TIVICAY: 8.650,95 € + EMTRICITABIN/ Tenofovirdi-soproxil AL: 794,85 € = 9.445,79 €	167.209.453,26 € - 179.233.949,58 €
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofo-virdisoproxil AL)	Zielpopulation	NORVIR®: 1.292,67 € + PREZISTA®: 10.684,52 € + EMTRICITABIN/ Tenofovirdi-soproxil AL: 794,85 € = 12.125,71 €	226.090.681,58 € - 242.349.490,63 €
Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®) + Dolutegravir (TIVICAY)	Zielpopulation	NORVIR®: 1.292,67 € + PREZISTA®: 10.684,52 € + TIVICAY:	365.159.324,45 € - 391.418.945,96 €

		8.650,95 € = 20.628,14 €	
Raltegravir (ISENTRESS®) + Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan)	Zielpopulation	ISENTRESS®: 9.927,39 € + ABACAVIR/Lamivudin Hormosan: 6.561,61 € = 16.489,00 €	291.888.218,99 € - 312.878.711,75 €
Raltegravir (ISENTRESS®) + Emtricitabin /Tenofovirdisoproxil (EMTRICITABIN/Tenofovirdisoproxil AL)	Zielpopulation	ISENTRESS®: 9.927,39 € + EMTRICITABIN/Tenofovirdisoproxil AL: 794,85 € = 10.722,24 €	189.805.092,48 € - 203.454.504,00 €
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Ritonavir (NORVIR®) + Atazanavir (REYATAZ®)	Zielpopulation	DESCOVY®: 7.815,87 € + NORVIR®: 646,33 € + REYATAZ®: 9.548,89 € = 18.011,09 €	318.832.266,01 € - 341.760.380,04 €
Raltegravir (ISENTRESS®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	Zielpopulation	ISENTRESS®: 9.927,39 € + NORVIR®: 1.292,67 € + PREZISTA®: 10.684,52 € = 21.904,59 €	387.754.963,67 € - 415.639.500,38 €

Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (DESCOVY®) + Lopinavir/Ritonavir (KALETRA®)	Zielpopulation	DESCOVY®: 7.815,87 € + KALETRA®: 9.397,41 € = 17.213,28 €	304.709.453,06 € - 326.621.956,38 €
Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	Zielpopulation	ABACAVIR/ Lamivudin Hormosan: 6.561,61 € + NEVIRAPIN Hormosan: 1.547,42 € = 8.109,02 €	143.545.916,30 € - 153.868.701,94 €
Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (EFAVIRENZ/EMTRICI-TABIN/Tenofovirdisoproxil AL)	Zielpopulation	EFAVIRENZ/EM-TRICITABIN/Te-nofovirdisoproxil AL: 9.372,96 €	165.920.078,91 € - 177.851.852,75 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. b: Die 14-tägige Einleitungsphase für Nevirapin wird nicht dargestellt.			

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV des zu bewertenden Arzneimittels sowie der operationalisierten zVT ergeben sich aus den Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der entsprechenden Packungsgrößen, Wirkstärken, Behandlungsmodi und empfohlenen Tagesdosen. Bei den Berechnungen der Jahrestherapiekosten wurde jeweils auf zwei Nachkommastellen gerundet.

Das Vorgehen zur Operationalisierung der gewichteten Jahrestherapiekosten für die zVT für Patienten mit und ohne Umstellindikation wird in Abschnitt 3.3.1 dargestellt. Die mittleren Jahrestherapiekosten für vorbehandelte, erwachsene Patienten mit und ohne Umstellindikation betragen **14.646,91 €** pro Patient (Tabelle 3-28). Diese ergeben sich als arithmetischer Mittelwert aller versorgungsrelevanten Arzneimittelkombinationen der zVT, die für das Anwendungsgebiet A mittels der HIV International Monitor-Daten (16) ermittelt wurden.

Für die in Abschnitt 3.2.4 errechneten Patientenzahlen für Patienten mit und ohne Umstellindikation (mit den jeweiligen Spannweiten) ergeben sich aus den Jahrestherapiekosten pro Patient für jede versorgungsrelevante Arzneimittelkombination der zVT, in Verbindung mit den entsprechenden Versorgungsanteilen aus den Daten des HIV

International Monitor (16), in der Summe gewichtete Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von **435.582.399,93 € - 466.905.536,56 €** (Teilpopulation ohne Umstellindikation) bzw. **234.552.523,08 € - 251.419.846,65 € (**Teilpopulation mit Umstellindikation).

Tabelle 3-28: Angaben zu den Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und zu den gewichteten Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro**
Juluca	Teilpopulation **ohne** Umstellindikation	12.954,01 €	425.850.124,74 € - 456.473.404,38 €
	Teilpopulation **mit** Umstellindikation		229.311.885,02 € - 245.802.339,75 €
Individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit von der Vortherapie unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel und unter Beachtung der Zulassung (zVT)	Teilpopulation **ohne** Umstellindikation	14.646,91 €[a]	435.582.399,93 € - 466.905.536,56 €[b]
	Teilpopulation **mit** Umstellindikation		234.552.523,08 € - 251.419.846,65 €[b]

[a]: Arithmetischer Mittelwert
[b]: Summe der gewichteten Jahrestherapiekosten pro Arzneimittelkombination der zVT

Alternativ zu den sich aus dem zuvor dargestellten mittleren Jahrestherapiekosten pro Patient und den daraus resultierenden, gewichteten mittleren Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt werden in Tabelle 3-29 noch minimale und maximale Jahrestherapiekosten für zVT angegeben. Die **minimalen Jahrestherapiekosten pro Patient** betragen **8.109,02 €**, die **maximalen Jahrestherapiekosten pro Patient 21.904,59 €**.

Für die in Abschnitt 3.2.4 errechneten Patientenzahlen für Patienten mit und ohne Umstellindikation (mit den jeweiligen Spannweiten) ergeben sich aus diesen minimalen und maximalen Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV **minimale Jahrestherapiekosten** in Höhe von **266.576.005,67 €** sowie **maximale Jahrestherapiekosten** von **771.873.766,23 €** (Teilpopulation ohne Umstellindikation) bzw. **minimale Jahrestherapiekosten in Höhe von 143.545.916,30 €** sowie **maximale Jahrestherapiekosten von 415.639.500,38 €** (Teilpopulation mit Umstellindikation).

Tabelle 3-29: Angaben zu den minimalen und maximalen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie

	Bezeichnung der Therapie (zVT)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro**
Minimum	Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan) + Nevirapin (NEVIRAPIN Hormosan)	Teilpopulation **ohne** Umstellindikation	8.109,02 €	266.576.005,67 €
		Teilpopulation **mit** Umstellindikation		143.545.916,30 €
Maximum	Raltegravir (ISENTRESS®) + Ritonavir (NORVIR®) + Darunavir (PREZISTA®)	Teilpopulation **ohne** Umstellindikation	21.904,59 €	771.873.766,23 €
		Teilpopulation **mit** Umstellindikation		415.639.500,38 €

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.

Die in Abschnitt 3.2 hergeleitete Anzahl an GKV-Versicherten Patienten in der Zielpopulation des Anwendungsgebiets A des zu bewertenden Arzneimittels nach Fachinformation, unter zusätzlicher Berücksichtigung der Behandlungsempfehlungen der Deutsch-Österreichischen Leitlinie, stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar.

Die hergeleitete maximale Patientenzahl gemäß Zulassung kann weiter durch Therapieabbrüche eingeschränkt werden. Da zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Daten aus dem Versorgungsalltag verfügbar sind, wird auf Abbruchraten aus klinischen Studien zurückgegriffen. In den beiden Zulassungsstudien für DTG/RPV (SWORD-1 und SWORD-2)

brachen jeweils weniger als 5 % der Juluca-Patienten die Therapie vorzeitig wegen unerwünschter Ereignisse ab. Da sich diese Rate aber aus der speziellen Studiensituation ableitet, ist die Verwendbarkeit dieses Wertes in der täglichen Praxis fraglich.

Vorliegende Einschränkungen aufgrund der individuellen Vorgeschichte der Patienten können die maximale Patientenanzahl im Versorgungsgeschehen weiter einschränken.

Im Regelfall findet die Verordnung von Juluca im vertragsärztlichen Bereich statt. Es wird davon ausgegangen, dass der Umsatzanteil im stationären Bereich gering bleibt. Dem System der GKV entstehen durch das zu bewertende Arzneimittel keine zusätzlichen Kosten, da es im Rahmen des deutschen DRG-Systems (Diagnosis-Related Groups) keine Zusatzentgelte für das zu bewertende Arzneimittel gibt. Zudem besitzt das zu bewertende Arzneimittel weder einen NUB-Status 1 (NUB = Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethode) noch einen NUB-Status 4, sodass die Kliniken keine zusätzlichen Entgelte für das zu bewertende Arzneimittel individuell mit den gesetzlichen Krankenkassen verhandeln können.

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.

Aufgrund des neuartigen 2DR Therapieansatzes von Juluca werden Verordnungen voraussichtlich schrittweise generiert, sodass vermutlich nur ein Teil der für die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Frage kommenden Patienten (siehe Abschnitt 3.2.4) unmittelbar nach der Produkteinführung behandelt wird. Es ist davon auszugehen, dass die Einführung von Juluca gemäß Anwendungsgebiet nicht zu einer Ausweitung der Zielpopulation, sondern lediglich zu einer Therapieumstellung führt.

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 Arzneimittelkosten wurden der Lauer-Fischer Datenbank (Stand des Datensatzes: 15. März 2018, Packungspreise aktualisiert: 15.05.2018) entnommen. Angaben zur Dosierung stammen aus den jeweiligen Fachinformationen. Für die DDD-Angaben wurde die amtliche Fassung des ATC-Index des WIdO verwendet (Stand: 1. Januar 2018). Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden dem EBM entnommen (Stand: 2. Quartal 2018). Die angegebenen Kosten für die GKV basieren auf eigenen Berechnungen.

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. AbbVie Ltd. 2017. Fachinformation zu Norvir®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/012355 [Zugriff am: 15.05.2018].
2. AbbVie Ltd. 2017. Fachinformation zu Kaletra®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/009789 [Zugriff am: 15.05.2018].
3. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2016. Fachinformation zu Viramune®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/002647 [Zugriff am: 15.05.2018].
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. 2018. Fachinformation zu Reyataz®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/008315 [Zugriff am: 15.05.2018].
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Gilead Sciences Limited International. 2018. Fachinformation zu Atripla®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/010686 [Zugriff am: 15.05.2018].
6. Gilead Sciences Limited International. 2018. Fachinformation zu Odefsey®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/021120 [Zugriff am: 15.05.2018].
7. Gilead Sciences Limited International. 2018. Fachinformation zu Genvoya®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020875 [Zugriff am: 15.05.2018].
8. Gilead Sciences Limited International. 2018. Fachinformation zu Descovy®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/021052 [Zugriff am: 15.05.2018].
9. Gilead Sciences Limited International. 2017. Fachinformation zu Truvada®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/008817 [Zugriff am: 15.05.2018].
10. Janssen-Cilag International NV. 2017. Fachinformation zu Prezista®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/011600 [Zugriff am: 15.05.2018].
11. Merck Sharp & Dohme GmbH. 2018. Fachinformation zu Isentress®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/010718 [Zugriff am: 15.05.2018].

12. ViiV Healthcare. 2018. Fachinformation zu Kivexa; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/008738 [Zugriff am: 15.05.2018].
13. ViiV Healthcare. 2017. Fachinformation zu Triumeq; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020307 [Zugriff am: 15.05.2018].
14. ViiV Healthcare. 2017. Fachinformation zu Tivicay; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/suche/fi/020003 [Zugriff am: 15.05.2018].
15. European Medicines Agency. EPAR Juluca Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2018.
16. ActOne Intelligence & Research. HIV International Monitor. 2017.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-128 Dolutegravir/Rilpivirin zur Behandlung der HIV-Infektion bei therapieerfahrenen Erwachsenen. 2017.
18. Wissenschaftliches Institut der AOK, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. 2018.
19. DAIG Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Österreichische AIDS-Gesellschaft. 2017. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion; Abrufbar unter: http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf [Zugriff am: 13.04.2018].
20. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). 2018.
21. ViiV Healthcare. 2018. Fachinformation zu Celsentri; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/pdf/021638#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0 [Zugriff am: 18.04.2018].
22. ratiopharm GmbH. 2016. Fachinformation zu Abacavir/Lamivudin ratiopharm®; Abrufbar unter: https://www.fachinfo.de/pdf/021053#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0 [Zugriff am: 18.04.2018].
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. 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; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf [Zugriff am: 06.11.2017].
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2013. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf [Zugriff am: 06.11.2017].
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet); Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2006/2014-06-19_AM-RL-XII_Rilpivirin-Kombi_2014-01-01-D-089_BAnz.pdf [Zugriff am: 06.11.2017].

26. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2015. 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 - Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf [Zugriff am: 06.11.2017].
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. 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 - Dolutegravir; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf [Zugriff am: 06.11.2017].
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2619/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitagravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralafenamid_D-206_BAnz.pdf [Zugriff am: 06.11.2017].
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2017. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralafenamid; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2830/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_BAnz.pdf [Zugriff am: 06.11.2017].

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.

Anwendungsgebiete

Juluca ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen, die virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) und seit mindestens sechs Monaten auf einem stabilen antiretroviralen Regime eingestellt sind, kein virologisches Versagen in der Vergangenheit und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegen Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren oder Integrase-Inhibitoren aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung

Juluca sollte von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Juluca beträgt eine Tablette einmal täglich. Juluca muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Für Fälle, in denen ein Absetzen oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe indiziert ist (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), stehen Einzelarzneimittel mit Dolutegravir oder Rilpivirin zur Verfügung. In diesen Fällen sollte sich der Arzt in den jeweiligen Fachinformationen dieser Arzneimittel informieren.

Versäumte Dosis
Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis von Juluca versäumt, sollte er Juluca so schnell wie möglich mit einer Mahlzeit einnehmen, sofern die nächste Dosis nicht innerhalb der nächsten 12 Stunden fällig ist. Wenn die nächste Dosis innerhalb der nächsten 12 Stunden fällig ist, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen und stattdessen mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren.

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca erbricht, sollte er eine weitere Juluca-Tablette mit einer Mahlzeit einnehmen. Wenn ein Patient nach mehr als 4 Stunden nach der Einnahme von Juluca erbricht, muss der Patient bis zur nächsten regulär geplanten Dosis keine weitere Dosis von Juluca einnehmen.

Ältere Patienten
Zur Anwendung von Juluca bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Es gibt keine Daten dazu, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung als bei jüngeren erwachsenen Patienten erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von Juluca mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur dann angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt. Für Dialysepatienten liegen keine Daten vor; Veränderungen der Pharmakokinetik sind bei dieser Patientengruppe jedoch nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Juluca sollte bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) liegen keine Daten vor; deshalb wird Juluca bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Juluca bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten sind in Abschnitt 5.2 der Fachinformation beschrieben. Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Schwangerschaft
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Juluca in der Schwangerschaft ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen nur sehr begrenzte Daten bezüglich der Anwendung von Dolutegravir während der Schwangerschaft vor. Während der Schwangerschaft wurden geringere Dolutegravir- und Rilpivirin-Expositionen beobachtet. Eine Empfehlung für Dosis-Anpassungen kann für Juluca nicht gegeben werden. Deshalb wird die Anwendung von Juluca während der Schwangerschaft nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.6, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Juluca muss einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es wird empfohlen, die Filmtablette im Ganzen mit Wasser zu schlucken und nicht zu kauen oder zu zerkleinern.

Gegenanzeigen

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

Gleichzeitige Anwendung folgender Arzneimittel:

- Dofetilid
- Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin
- Rifampicin, Rifapentin
- Protonenpumpen-Inhibitoren, wie z. B. Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol
- systemisch angewendetes Dexamethason, außer bei einer Behandlung mit einer Einzeldosis
- Johanniskraut (Hypericum perforatum)

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Übertragung von HIV

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 nationalen Richtlinien getroffen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Dolutegravir wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet waren. Bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag, der mit einem Anstieg der Leberenzyme einhergeht, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Eosinophilie, Angioödem) sollte Juluca sofort abgesetzt werden. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. Wird die Behandlung mit

Juluca nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.

Herz-Kreislaufsystem

Bei supratherapeutischen Dosen (75 und 300 mg einmal täglich) wurde Rilpivirin mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) in Verbindung gebracht (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1 der Fachinformation). Die empfohlene Dosis von 25 mg Rilpivirin einmal täglich geht nicht mit einer klinisch relevanten Wirkung auf das QTc-Intervall einher. Juluca sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln mit einem bekannten Risiko für Torsade de Pointes mit Vorsicht angewendet werden.

Opportunistische Infektionen

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Juluca nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen besitzen.

Osteonekrose

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

Patienten mit Hepatitis B oder C

Für Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion liegen keine klinischen Daten vor. Ärzte sollten die aktuellen Leitlinien für das Management von HIV-infizierten Patienten, die mit dem Hepatitis-B-Virus koinfiziert sind, beachten. Bei Patienten mit Hepatitis-C-Koinfektion liegen begrenzte Daten vor. Bei Patienten, die mit Dolutegravir und Rilpivirin behandelt wurden und mit Hepatitis C koinfiziert waren, wurden im Vergleich zu nicht koinfizierten Patienten häufiger erhöhte Leberwerte (Grad 1) beobachtet. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die Leberfunktionswerte zu überwachen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Juluca sollte nicht zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung der HIV-Infektion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Juluca sollte nicht zur gleichen Zeit mit H2-Rezeptor-Antagonisten eingenommen werden. Es wird empfohlen, diese Arzneimittel 12 Stunden vor oder 4 Stunden nach Juluca einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Juluca sollte nicht zur gleichen Zeit wie Antazida eingenommen werden. Es wird empfohlen, diese Arzneimittel 6 Stunden vor oder 4 Stunden nach Juluca einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Calcium- oder eisenhaltige Ergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate sollten zur gleichen Zeit wie Juluca mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn calcium- oder eisenhaltige Ergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate nicht zur gleichen Zeit wie Juluca eingenommen werden können, wird empfohlen, diese Ergänzungsmittel 6 Stunden vor oder 4 Stunden nach Juluca einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Dolutegravir erhöht die Metformin-Konzentration. Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Juluca und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels beizubehalten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Metformin wird renal ausgeschieden; deshalb ist es wichtig, bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Juluca die Nierenfunktion zu überwachen. Diese Kombination könnte bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Stadium 3a, Kreatinin-Clearance [ClKr] 45-59 ml/min) das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen, und vorsichtiges Vorgehen ist daher geboten. Eine Reduktion der Metformin-Dosis sollte unbedingt in Betracht gezogen werden.

Juluca sollte nicht mit anderen Arzneimitteln, die Dolutegravir oder Rilpivirin enthalten, angewendet werden, außer im Falle einer gleichzeitigen Anwendung mit Rifabutin (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Juluca in der Schwangerschaft ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen nur sehr begrenzte Daten bezüglich der Anwendung von Dolutegravir währen der Schwangerschaft vor. Während der Schwangerschaft wurden bei einer einmal täglichen Einnahme von Dolutegravir oder Rilpivirin zusammen mit einem Hintergrund-Regime geringere Dolutegravir- und Rilpivirin-Expositionen beobachtet. In Phase-III-Studien wurde eine geringere Rilpivirin-Exposition, ähnlich wie sie während der Schwangerschaft beobachtet wurde, mit einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen in Verbindung gebracht. Eine Empfehlung für Dosis-Anpassungen kann für Juluca nicht gegeben werden. Deshalb wird die Anwendung von Juluca während der Schwangerschaft nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.6, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

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

Sonstige Bestandteile

Juluca enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Juluca ist als vollständiges Regime zur Behandlung der HIV-1-Infektion vorgesehen und sollte nicht zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV angewendet werden. Deshalb werden die Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln nicht beschrieben. Da Juluca die Wirkstoffe Dolutegravir und Rilpivirin enthält, sind alle identifizierten Wechselwirkungen dieser Einzelwirkstoffe auch für Juluca relevant. Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir und Rilpivirin

Dolutegravir wird hauptsächlich über Metabolisierung durch die Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 eleminiert. Dolutegravir ist außerdem ein Substrat der UGT1A3, der UGT1A9, dem Cytochrom P450 (CYP)3A4, dem P-Glycoprotein (P-gp) und dem Breast Cancer Resistance Protein BCRP. Deshalb können Arzneimittel, die diese Enzyme induzieren, die Plasmakonzentration von Dolutegravir vermindern und zu einer Abnahme der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir führen (siehe Tabelle 1). Die gleichzeitige Anwendung von Juluca und anderen Arzneimitteln, die diese Enzyme inhibieren, kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Dolutegravir führen (siehe Tabelle 1).

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Antazida reduziert (siehe Tabelle 1).

Rilpivirin wird hauptsächlich über CYP3A metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder inhibieren, können daher die Clearance von Rilpivirin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Juluca zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, kann zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Juluca vermindert werden kann (siehe Tabelle 1). Eine gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin zusammen mit Arzneimitteln, die CYP3A inhibieren, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen (siehe Tabelle 1).

Die gleichzeitige Anwendung von Juluca zusammen mit Arzneimitteln, die den pH-Wert im Magen erhöhen, kann zu verminderten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen, wodurch die therapeutische Wirkung von Juluca möglicherweise vermindert werden kann.

Einfluss von Dolutegravir und Rilpivirin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Basierend auf den *In-vivo*- und/oder *In-vitro*-Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln hat, die Substrate von wichtigen Enzymen oder Transportern, wie z. B. CYP3A4, CYP2C9 und P-gp, sind (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

In vitro inhibiert Dolutegravir den renalen Transporter für organische Kationen 2 (OCT2) und den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter 1 (MATE 1). In vivo wurde bei Patienten ein Abfall der Kreatinin-Clearance um 10-14 % beobachtet (der ausgeschiedene Anteil ist abhängig von dem Transport durch OCT2 und MATE1). In vivo kann Dolutegravir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln mit OCT2- oder MATE1-abhängiger Ausscheidung erhöhen (z. B. Dofetilid, Metformin) (siehe Tabelle 1 und Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation).

In vitro inhibiert Dolutegravir die renalen Aufnahmetransporter für organische Anionen (OAT)1 und OAT3. Aufgrund der fehlenden Wirkung auf die In-vivo-Pharmakokinetik des OAT-Substrats Tenofovir ist eine Inhibierung des OAT1 in vivo unwahrscheinlich. Die Inhibierung von OAT3 in vivo wurde bisher nicht untersucht. Dolutegravir kann die Plasmakonzentrationen der Arzneimittel, deren Ausscheidung von OAT3 abhängig ist, erhöhen.

25 mg Rilpivirin einmal täglich hat wahrscheinlich keinen klinisch relevanten Effekt auf die Exposition von Arzneimitteln, die durch CYP-Enzyme metabolisiert werden.

In vitro inhibiert Rilpivirin P-gp (IC50 beträgt 9,2 μM). In einer klinischen Studie hatte Rilpivirin keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Es kann jedoch nicht ganz ausgeschlossen werden, dass Rilpivirin die Exposition von anderen durch P-gp transportierten Arzneimitteln erhöht, die empfindlicher gegenüber der intestinalen P-gp-Inhibition sind, z. B. Dabigatranetexilat.

Rilpivirin inhibiert in vitro den MATE-2K-Transporter mit einem IC50 von < 2,7 nM. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist derzeit unbekannt.

Wechselwirkungstabelle

Ausgewählte bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen zwischen Dolutegravir, Rilpivirin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt (ein Anstieg ist als „↑“ gekennzeichnet, eine Abnahme als „↓“, keine Veränderung als „↔“, die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve als „AUC“, die maximal beobachtete Konzentration als „Cmax“, die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls als „Cτ”).

Tabelle 1: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Wechselwirkung** **Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)**	**Empfehlung zur Komedikation**
Antivirale Wirkstoffe		
Tenofovirdisoproxil/ Dolutegravir[1]	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % Cτ ↓ 8 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Tenofovirdisoproxil/ Rilpivirin[1,2]	Tenofovir ↔ Rilpivirin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Tenofovir AUC ↑ 23 % C_{min} ↑ 24 % C_{max} ↑ 19 %	
Tenofoviralafenamid/ Dolutegravir Tenofoviralafenamid/ Rilpivirin[1]	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lamivudin/Dolutegravir Lamivudin/Rilpivirin	Dolutegravir ↔ Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Entecavir/Dolutegravir Entecavir/Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Boceprevir/Dolutegravir[1] Boceprevir/Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 8 % Boceprevir ↔ (historische Kontrollen) Rilpivirin ↑ (Nicht untersucht, Inhibition von CYP3A-Enzymen)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Daclatasvir/Dolutegravir[1] Daclatasvir/Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % Cτ ↑ 45 % Daclatasvir ↔ Rilpivirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Simeprevir/Dolutegravir Simeprevir/Rilpivirin	Dolutegravir ↔ Rilpivirin ↔ AUC ↔ C_{min} ↑ 25 % C_{max} ↔ Simeprevir ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 10 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Sofosbuvir/Dolutegravir[1] Sofosbuvir/Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↑ 21 % Sofosbuvir-Metabolit GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{max} ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Ledipasvir/Sofosbuvir/ Dolutegravir[1] Ledipasvir/Sofosbuvir/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↔ AUC ↓ 5 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

	C_{min} ↓ 7 % C_{max} ↓ 3 % Ledipasvir ↔ AUC ↑ 2 % C_{min} ↑ 2 % C_{max} ↑ 1 % Sofosbuvir ↔ AUC ↑ 5 % C_{max} ↓ 4 % Sofosbuvir-Metabolit GS-331007 ↔ AUC ↑ 8 % C_{min} ↑ 10 % C_{max} ↑ 8 %	
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Dolutegravir[1] Sofosbuvir/Velpatasvir/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir ↔ AUC ↔ C_{max} ↔ Sofosbuvir-Metabolit GS-331007 ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Velpatasvir ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Ribavirin/Dolutegravir Ribavirin/Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Andere Wirkstoffe		
Antiarrhythmika		
Dofetilid/Dolutegravir	Dofetilid ↑ Nicht untersucht. Durch die Hemmung des OCT2-Transporters ist ein Anstieg möglich.	Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir und Dofetilid ist aufgrund der potentiell lebensbedrohenden Toxizität durch

		hohe Dofetilid-Konzentrationen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Digoxin/Dolutegravir Digoxin/Rilpivirin[1]	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↔ Digoxin AUC ↔ C_{min} NA C_{max} ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Antiepileptika		
Carbamazepin/ Dolutegravir[1] Carbamazepin/Rilpivirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % Cτ ↓ 73 % Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (Induktion von CYP3A-Enzymen).	Induktoren des Metabolismus können die Plasma-Konzentration von Dolutegravir/Rilpivirin signifikant verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Juluca zusammen mit diesen Induktoren des Metabolismus ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital/ Dolutegravir Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital/ Rilpivirin	Dolutegravir ↓ Nicht untersucht. Durch die Induktion von UGT1A1 und von CYP3A-Enzymen wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet. Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (Induktion von CYP3A-Enzymen).	Induktoren des Metabolismus können die Plasma-Konzentration von Dolutegravir/Rilpivirin signifikant verringern, was zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von Juluca zusammen mit diesen Induktoren des Metabolismus ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Azol-Antimykotika		
Ketoconazol/Dolute-gravir Ketoconazol/Rilpivirin[1,2]	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin AUC ↑ 49 % C_{min} ↑ 76 % C_{max} ↑ 30 % (Inhibition der CYP3A-Enzyme) Ketoconazol AUC ↓ 24 % C_{min} ↓ 66 % C_{max} ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

	(Induktion von CYP3A durch die hohe Rilpivirin-Dosis in der Studie)	
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Fluconazol Itraconazol Isavuconazol Posaconazol Voriconazol/ Rilpivirin	Rilpivirin ↑ Nicht untersucht. Kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen (Inhibition von CYP3A-Enzymen).	
Phytopharmaka		
Johanniskraut/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ Nicht untersucht. Durch die Induktion von UGT1A1 und von CYP3A-Enzymen wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung kann die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin signifikant vermindern. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Juluca führen. Die gleichzeitige Anwendung von Juluca zusammen mit Johanniskraut ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Johanniskraut/Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (Induktion von CYP3A-Enzymen)	
Protonenpumpen-Inhibitoren		
Omeprazol Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Die gleichzeitige Anwendung kann die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin signifikant vermindern. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Juluca führen. Die gleichzeitige Anwendung von Juluca zusammen mit Protonenpumpen-Inhibitoren ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
Omeprazol/Rilpivirin[1,2]	Rilpivirin AUC ↓ 40 % C_{min} ↓ 33 % C_{max} ↓ 40 % (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen) Omeprazole AUC ↓ 14 % C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↓ 14 %	
Lansoprazol	Rilpivirin ↓	

Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol/ Rilpivirin	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
H_2-Rezeptor-Antagonisten		
Famotidin Cimetidin Nizatidin Ranitidin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht)	Die Kombination von Juluca und H_2-Rezeptor-Antagonisten sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Nur H_2-Rezeptor-Antagonisten, die einmal täglich gegeben werden können, sollten angewendet werden. H_2-Rezeptor-Antagonisten sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Juluca eingenommen werden (mindestens 4 Stunden danach oder 12 Stunden davor).
Famotidin/Rilpivirin[1,2] 40 mg Einzeldosis, eingenommen 12 Stunden vor der Einnahme von Rilpivirin	Rilpivirin AUC ↓ 9 % C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↔	
Famotidin/Rilpivirin[1,2] 40 mg Einzeldosis, eingenommen 2 Stunden vor der Einnahme von Rilpivirin	Rilpivirin AUC ↓ 76 % C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↓ 85 % (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
Famotidin/Rilpivirin[1,2] 40 mg Einzeldosis, eingenommen 4 Stunden nach der Einnahme von Rilpivirin	Rilpivirin AUC ↑ 13 % C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↑ 21 %	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen).	
Antazida und Ergänzungsmittel		
Antazida (z. B. Aluminium-Magnesiumhydroxid und/oder Calciumcarbonat)/ Dolutegravir[1]	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % C_{24} ↓ 74 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Die Kombination von Juluca und Antazida sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Antazida sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Juluca eingenommen werden (mindestens 6 Stunden davor oder 4 Stunden danach).
Antazida (z. B. Aluminium-Magnesiumhydroxid und/oder Calciumcarbonat)/ Rilpivirin	Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen).	

Calciumhaltige Ergänzungsmittel/ Dolutegravir[1]	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Die Kombination von Juluca und Ergänzungsmitteln sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Calciumhaltige Ergänzungsmittel, eisenhaltige Ergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate sollten zur gleichen Zeit wie Juluca mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn calciumhaltige Ergänzungsmittel, eisenhaltige Ergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate nicht zur gleichen Zeit wie Juluca eingenommen werden können, sollten diese Ergänzungsmittel mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Juluca genommen werden (mindestens 6 Stunden davor oder 4 Stunden danach).
Eisenhaltige Ergänzungsmittel/ Dolutegravir[1]	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
Multivitaminpräparate/ Dolutegravir[1]	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
Kortikosteroide		
Prednison/Dolutegravir[1] Prednison/Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % Cτ ↑ 17 % Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Dexamethason/ Dolutegravir Dexamethason/Rilpivirin (systemisch, außer bei Anwendung einer Einzeldosis)	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Es werden dosisabhängig verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet (Induktion von CYP3A-Enzymen).	Die gleichzeitige Anwendung kann die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin signifikant vermindern. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Juluca führen. Die gleichzeitige Anwendung von Juluca zusammen mit systemischem Dexamethason ist kontraindiziert (ausgenommen ist eine Einzeldosis), siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation. Alternativen sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Langzeitanwendung.

Antidiabetika		
Metformin/Dolutegravir[1] Metformin/Rilpivirin[1]	Metformin ↑ AUC ↑ 79 % C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↑ 66 % Metformin AUC ↔ C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↔	Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels beizubehalten. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung sollte bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, da bei diesen Patienten das Risiko für eine Laktatazidose durch die erhöhte Metformin-Konzentration erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
Wirkstoffe gegen Mykobakterien		
Rifampicin/Dolutegravir[1] Rifampicin/Rilpivirin[1,2]	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % Cτ ↓72 % (Induktion von UGT1A1 und von CYP3A-Enzymen) Rilpivirin AUC ↓ 80 % C_{min} ↓ 89 % C_{max} ↓ 69 % (Induktion von CYP3A-Enzymen) Rifampicin AUC ↔ C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↔ 25-Desacetylrifampicin AUC ↓ 9 % C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↔	Die gleichzeitige Anwendung kann die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin signifikant vermindern. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Juluca führen. Die gleichzeitige Anwendung von Juluca zusammen mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Rifabutin/Dolutegravir[1] Rifabutin/Rilpivirin[1] 300 mg einmal täglich[2] 300 mg einmal täglich (+ 25 mg Rilpivirin einmal täglich) 300 mg einmal täglich (+ 50 mg Rilpivirin einmal täglich)	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % Cτ ↓ 30 % (Induktion von UGT1A1 und von CYP3A-Enzymen) Rifabutin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ 25-*O*-Desacetylrifabutin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 42 % C_{min} ↓ 48 % C_{max} ↓ 31 % Rilpivirin AUC ↑ 16 %* C_{min} ↔* C_{max} ↑ 43 %* * im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin einmal täglich alleine (Induktion von CYP3A-Enzymen).	Die gleichzeitige Anwendung vermindert wahrscheinlich signifikant die Rilpivirin-Plasmakonzentrationen (Induktion von CYP3-Enzymen). Wenn Juluca zusammen mit Rifabutin angewendet wird, sollte für die Dauer der gleichzeitigen Anwendung einmal täglich eine zusätzliche 25 mg-Tablette von Rilpivirin zur gleichen Zeit wie Juluca eingenommen werden (eine separate Formulierung von Rilpivirin ist für diese Dosisanpassung verfügbar, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
Rifapentin/Dolutegravir Rifapentin/Rilpivirin	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Eine signifikant verminderte Rilpivirin-Plasmakonzentration wird erwartet.	Die gleichzeitige Anwendung kann die Rilpivirin-Plasmakonzentrationen signifikant vermindern. Dies kann zu einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit von Juluca führen (Induktion von CYP3A-Enzymen). Die gleichzeitige Anwendung von Juluca zusammen mit Rifapentin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Anti-Malaria-Arzneimittel		
Artemether/Lumefantrin/ Dolutegravir Artemether/Lumefantrin/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↓ Nicht untersucht. Eine verminderte Rilpivirin-Exposition wird erwartet (Induktion von CYP3A-Enzymen).	Juluca in Kombination mit Artemether/Lumefantrin sollte mit Vorsicht angewendet werden.
Atovaquon/Proguanil/ Dolutegravir Atovaquon/Proguanil/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Makrolid-Antibiotika		
Clarithromycin Erythromycin/ Dolutegravir Clarithromycin Erythromycin/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin↑ Nicht untersucht. Eine erhöhte Rilpivirin-Exposition wird erwartet (Inhibition von CYP3A-Enzymen).	Wenn möglich, sollten Alternativen wie z. B. Azithromycin in Betracht gezogen werden.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE)[1] und Norelgestromin (NGMN)[1]/ Dolutegravir Ethinylestradiol (EE)[1] und Norethindron[1]/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 % Rilpivirin ↔* EE ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↑ 17 % Norethindron ↔ AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ * basierend auf historischen Kontrollen	Dolutegravir bzw. Rilpivirin änderten die Plasma-Konzentration von Ethinylestradiol und Norelgestromin (Dolutegravir) bzw. Norethindron (Rilpivirin) nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Wenn Kontrazeptiva zusammen mit Juluca eingenommen werden, ist für diese keine Anpassung der Dosis erforderlich.

Analgetika		
Methadon/Dolutegravir[1] Methadon/Rilpivirin[1]	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↔ 0 % Cτ ↓ 1 % Rilpivirin AUC ↔* C_{min} ↔* C_{max} ↔* R(-)-Methadon AUC ↓ 16 % C_{min} ↓ 22 % C_{max} ↓ 14 % *basierend auf historischen Kontrollen	Zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung von Methadon und Juluca sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Jedoch wird die klinische Überwachung empfohlen, da es bei einigen Patienten erforderlich sein kann, die Methadon-Erhaltungstherapie anzupassen.
Paracetamol/Dolutegravir Paracetamol/Rilpivirin[1,2]	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin AUC ↔ C_{min} ↑ 26 % C_{max} ↔ Paracetamol AUC ↔ C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Antikoagulanzien		
Dabigatranetexilat/ Dolutegravir Dabigatranetexilat/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↔ Nicht untersucht. Dabigatranetexilat ↑ Ein Risiko für einen Anstieg der Dabigatran-Plasmakonzentration kann nicht ausgeschlossen werden (Hemmung des intestinalen P-gp).	Juluca in Kombination mit Dabigatranetexilat sollte mit Vorsicht angewendet werden.
HMG CO-A-Reduktase-Inhibitoren		
Atorvastatin/Dolutegravir Atorvastatin/Rilpivirin[1,2]	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↓ 9%	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

	Atorvastatin AUC ↔ C_{min} ↓ 15 % C_{max} ↑ 35 %	
Phosphodiesterase-Typ-5 (PDE-5)-Inhibitoren		
Sildenafil/Dolutegravir Sildenafil/Rilpivirin[1,2]	Dolutegravir ↔ Rilpivirin AUC ↔ C_{min} ↔ C_{max} ↔ Sildenafil AUC ↔ C_{min} nicht durchgeführt C_{max} ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Vardenafil Tadalafil/ Dolutegravir Vardenafil Tadalafil/ Rilpivirin	Dolutegravir ↔ (Nicht untersucht) Rilpivirin ↔ (Nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

[1]Die Wechselwirkung zwischen Dolutegravir und/oder Rilpivirin und dem Arzneimittel wurden in einer klinischen Studie untersucht. Alle anderen aufgeführten Arzneimittelwechselwirkungen sind prognostiziert.
[2]Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren als der empfohlenen Rilpivirin-Dosis durchgeführt, um den maximalen Effekt auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel zu beurteilen.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Es liegen nur begrenzte Informationen über das Potenzial für eine pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und Arzneimitteln vor, die das QTc-Intervall im EKG verlängern. 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Juluca 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

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dolutegravir oder Rilpivirin bei Schwangeren vor. Die Auswirkung von Juluca auf die Schwangerschaft beim Menschen ist nicht bekannt.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurde gezeigt, dass Dolutegravir die Plazenta passiert. Tierexperimentelle Studien mit Dolutegravir oder Rilpivirin ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Während der Schwangerschaft wurden niedrigere Dolutegravir- und Rilpivirin-Expositionen beobachtet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1, 5.2 der Fachinformation).

Die Anwendung von Juluca während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dolutegravir oder Rilpivirin in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Dolutegravir und Rilpivirin in die Milch übergehen. Bei laktierenden Ratten, die 10 Tage nach der Geburt eine orale Einzeldosis von 50 mg/kg Dolutegravir erhielten, wurde Dolutegravir in Konzentrationen in der Milch nachgewiesen, die typischerweise höher waren als im Blut. Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten über den Einfluss von Dolutegravir auf die männliche und weibliche Fertilität bei Menschen vor. Tierstudien deuten nicht auf klinisch relevante Auswirkungen von Dolutegravir auf die männliche oder weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass während der Behandlung mit den Wirkstoffen von Juluca über Erschöpfung, Schwindel und Benommenheit berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Juluca sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beachtet werden.

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

Es bestehen keine Abweichungen zu den zuvor genannten Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden

Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Annex IIB des EPAR verweist auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) (1), siehe Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokuments.

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

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ist identisch mit der Zielpopulation.

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.

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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.

Eine Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung findet sich in den folgenden beiden Tabellen (Tabelle 3-30 und Tabelle 3-31). Es werden die Maßnahmen zur Risikominimierung gesondert für Dolutegravir und Rilpivirin dargestellt. Die Informationen zu den identifizierten Sicherheitsbedenken und den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung wurden den jeweiligen EU-Risk-Management-Plänen der beiden Wirkstoffe entnommen (2, 3), da eine neue Struktur des EU-Risk-Management-Plans für Juluca auf diese verweist (4).

Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Dolutegravir

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige, identifizierte Risiken		
Überempfindlichkeits-reaktionen	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.3 (Gegenanzeigen) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Hepatobiliäre Störungen	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Arzneimittelwechsel-wirkung mit Dofetilid	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.3 (Gegenanzeigen) und 4.5 (Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Entwicklung einer Arzneimittelresistenz	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Depressionen in Verbindung mit suizidalen Gedanken und Verhalten (speziell bei Patienten mit einer vorangegangenen, festgestellten Depression oder psychiatrischen	Die Informationen werden im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt.	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Erkrankung)		
Wichtige potentielle Risiken		
Schwere Hautausschläge (DAIDS Grad 3 oder 4)	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.8 (Nebenwirkungen) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Renale Störung	Die Informationen werden im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Gastrointestinale Erosion oder Intoleranz	Die Informationen werden im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Lipase-Erhöhung (Grad 3 oder 4)	Keine	keine
Muskuloskeletale Ereignisse und erhöhte Kreatinkinase-Werte	Die Informationen werden im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation geeignete Informationen und Anweisungen bereitgestellt.	keine
Vermehrtes Auftreten des Immunrekonstitutions-syndrom (IRIS)	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.8 (Nebenwirkungen) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Fehlende Informationen		
Anwendung bei älteren Patienten	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Die Informationen werden im Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Langfristige Sicherheit	Keine	keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation bereitgestellt.	keine

Tabelle 3-31: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung für Rilpivirin

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige, identifizierte Risiken		
Resistenzentwicklung	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	in den Abschnitten 4.1 (Anwendungsgebiete), 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 5.1 (Pharmakokinetische Eigenschaften) der Fachinformation bereitgestellt.	
Depression	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Wichtige potentielle Risiken		
Verlängerung des QT-Intervall	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung in den Abschnitten 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), 4.5 (Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) und 4.9 (Überdosis) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Hepatoxizität	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Schwere Hautreaktionen	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Überdosis	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung in den Abschnitten 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) und 4.9 (Überdosis) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Off-Label-Use (bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten)	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung in den Abschnitten 4.1 (Anwendungsgebiete) und 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Blutgerinnungsstörung	In der Fachinformation sind keine Informationen zu Blutgerinnungsstudien enthalten.	keine
Verringerung des Cortisolwertes im Blut	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung in im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Fehlende Informationen		
Kinder (<12 jahre)	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung im Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der Fachinformation geeignete Informationen bereitgestellt.	keine
Schwangere und stillende Frauen	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung im Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Ältere Patienten (≥65 Jahre)	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung im Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der	keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Fachinformation bereitgestellt.	
Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C)	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung im Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Patienten mit eGFRcreat <50 mL/min/1.73 m²	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung im Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) der Fachinformation bereitgestellt.	keine
Patienten, welche eine nicht untersuchte ART erhalten.	Dem verschreibenden Arzt sind Information und Anleitung im Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) der Fachinformation bereitgestellt.	keine

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für die Patienten mit Zusatznutzen.

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.

Es sind keine weiteren Anforderungen bekannt.

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 für die Patienten mit Zusatznutzen.

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 Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC) zu Juluca (deutsch) (1);

- den EU-Risk-Management-Plänen zu Tivicay (3), zu Edurant® (2) und zu Juluca (4).

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 Medicines Agency. EPAR Juluca Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2018.
2. Janssen-Cilag International NV. Risk Management Plan zu Edurant® (Rilpivirin), Version 7.0. 2016.
3. ViiV Healthcare. Risk Management Plan zu Tivicay (Dolutegravir) Version 13.0. 2017.
4. ViiV Healthcare. Risk Management Plan zu Juluca (Dolutegravir/Rilpivirin) Version 1.2. 2017.