

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rilpivirin Injektion (Rekambys®)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 3 A

*Langwirksame antiretrovirale Kombinationstherapie von
Erwachsenen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus
Typ 1 (HIV-1) infiziert sind*

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

Stand: 12.04.2021

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	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	73
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	93
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	96
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	96
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	96
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	98
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation von 2014.....	16
Tabelle 3-2: Stadium drei-definierenden Erkrankungen.....	17
Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Substanzklassen und dazugehörige Substanzen	20
Tabelle 3-4: Empfohlene Wirkstoff-Kombinationen für die HIV-Initialtherapie.....	21
Tabelle 3-5: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 2015 bis 2019	34
Tabelle 3-6: Anzahl von Patienten mit HIV-1 Neuinfektionen pro Jahr und Geschlecht.....	34
Tabelle 3-7: Inzidenz der HIV-1 Neuinfektionen pro Jahr und Geschlecht (pro 100.000 Einwohner)	35
Tabelle 3-8: Anzahl der inzidenten Patienten mit HIV-1-Infektion, die im Jahr 2020 maximal 17 Jahre alt sein werden	36
Tabelle 3-9: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Patienten – Prognose 2020 bis 2025	37
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-11: Überblick über in die Berechnung einbezogenen Angaben zum Anteil der Patienten mit übertragenen INI- oder NNRTI-Resistenzen	40
Tabelle 3-12: Überblick über in die Berechnung einbezogenen Angaben zum Anteil der Patienten mit Umstellindikation im Anwendungsgebiet A.....	43
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	46
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	70
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	71
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	74
Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Rekambys®).....	95

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind – Rekambys® 98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion.....	15
Abbildung 3-2: Replikationszyklus von HIV mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen.....	19
Abbildung 3-3: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 1980 bis 2019 nach 5-Jahres-Altersgruppen.....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ADR	erworbene Arzneimittel-Resistenz (<i>acquired drug resistance</i>)
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
ART	Antiretrovirale Therapie
BIC	Bictegravir
CAB	Cabotegravir
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CDC	<i>Center of Disease Control and Prevention</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DE	Dosiseinheit
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Doravirin
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EACS	<i>European AIDS Clinical Society</i>
EI	<i>Entry-Inhibitor</i>
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA-B	Human Leukocyte Antigen-B
INI	Integrase-Inhibitor
IU	International Unit

Kg	Kilogramm
LA	<i>Long-Acting</i>
ml	Milligramm
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
O	oral
PI	Protease-Inhibitor
PIN	<i>Perception of Injection</i>
RAL	Raltegravir
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert Koch Institut
RNS	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
SGB	Sozialgesetzbuch
STR	Single-Tablet-Regime
TAF	Tenofovirafenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die EU-Zulassung für Injektionen mit dem Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) Rilpivirin (RPV) in freier Kombination mit dem Integrase-Inhibitor (INI) Cabotegravir (CAB) erfolgte am 17.12.2020, womit die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Rilpivirin Injektion (RPV LA, Handelsname Rekambys®) festgestellt wurde.

Die Rilpivirin-Injektion wird in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (1). In diesem Nutzendossier wird diese Indikation als Anwendungsgebiet A bezeichnet.

Das zu bewertende Arzneimittel RPV LA (Handelsname Rekambys®) wird in einem nachfolgend genauer beschriebenen Therapieregime aus Cabotegravir und Rilpivirin (Therapieregime CAB + RPV) angewendet. Für die Nutzenbewertung wird – entsprechend der Beratung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) - das Arzneimittel RPV LA im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV bewertet.

RPV wird laut bestimmungsgemäßem Gebrauch mit Cabotegravir frei kombiniert. Cabotegravir LA (CAB LA, Handelsname Vocabria) wird wie RPV LA intramuskulär injiziert. Die freie Kombination dieser beiden langwirksamen Arzneimittel wird zur dauerhaften Behandlung von Infektionen mit dem Humanen-Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) eingesetzt.

Das Therapieregime CAB + RPV besteht insgesamt aus drei Phasen (sowie ggfs. einer oralen *Bridging-Phase*), die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs empfohlen werden:

- einer oralen Einleitungsphase (*oral lead-in*) mit täglicher Einnahme von RPV oral 25 mg (in Kombination mit CAB oral, 30 mg) über ungefähr einen Monat (mindestens 28 Tage),
- einer Initiierungs-Phase, beginnend am letzten Tag der oralen Einleitungsphase und bestehend aus zwei, im Abstand von einem Monat aufeinander folgenden intramuskulären Initiierungs-Injektionen (*Loading Dose*) von RPV LA (900 mg) und CAB LA (600 mg)

sowie aus der

- anschließenden kontinuierlichen Erhaltungsphase (*maintenance phase*), bestehend aus den zweimonatlichen intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg).

Im Falle eines geplanten Versäumens der turnusmäßigen Injektionen von RPV LA und CAB LA im Laufe der Erhaltungsphase um mehr als sieben Tage, kann die orale Therapie mit RPV und CAB (tägliche Einnahme von 25 mg RPV oral zuzüglich 30 mg CAB oral) im Sinne einer oralen *Bridging-Phase* (Überbrückungsphase) zur Überbrückung bis zu den nächst möglichen Injektionen eingesetzt werden. Sollte die orale Therapie für länger als zwei Monate erforderlich sein, so ist ein alternatives orales Regime empfohlen.

Weitere Details zu den genannten Phasen des oben dargestellten Therapieregimes sind der Fachinformation von Rekambys® zu entnehmen (1).

Das ebenfalls von der Zulassung umfasste Therapieregime CAB + RPV mit monatlicher Injektion wird nicht in Verkehr gebracht und ist daher für die hier vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für einen Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) herangezogen. Für Patienten, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorliegt, wird die Fortführung der bisherigen Therapie als zVT herangezogen.

Die Zulassungsstudie ATLAS (GSK-Studiennummer 201585) erfüllt die Definition der zVT vollumfänglich; es werden bezüglich der fortgeführten Vortherapie keinerlei zusätzliche Kriterien angewandt.

In die Zulassungsstudie FLAIR (GSK-Studiennummer 201584) wurden nicht vorbehandelte Patienten eingeschlossen, die in einer 20-wöchigen Induktionsphase mit ihrem initialen ART-Regime bestehend primär aus der Festkombination Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (ABC/DTG/3TC – Handelsname Triumeq) behandelt wurden. Alternativ konnten Patienten, die positiv hinsichtlich HLAB*5701 getestet wurden, DTG mit zwei NRTI als Backbone (jedoch ohne Beteiligung von ABC) nach Wahl des Prüfarztes in freier Kombination behandelt werden. Dies betraf insgesamt 28 Patienten (5 % der gesamten Studienpopulation). In dieser Wahl der Vortherapie ist somit bereits ein praxisrelevanter Individualisierungsschritt der Ersttherapie des Patientenkollektivs der Studie FLAIR realisiert worden. Im Anschluss an diese Induktionsphase wurden alle Patienten, die diese beendet haben, auf die Fortsetzung ihrer oralen ART der Induktionsphase bzw. auf CAB + RPV (monatliche Injektionen, Q1M) randomisiert. Damit stellt die Komparatortherapie für den randomisierten Vergleich in dieser Studie für (in dieser Phase) vorbehandelte Patienten eine valide Teilmenge aus dem Spektrum möglicher ART-Kombinationen für vorbehandelte Patienten entsprechend der vom G-BA festgelegten zVT dar.

Diese Wahl der Komparatortherapie ist dadurch begründet, dass ViiV Healthcare mit der Studie FLAIR frühzeitig die Evidenzbasis zur Anwendung des neuen Therapieregime für ein möglichst breites Patientenkollektiv schaffen wollte und daher dezidiert auch Patienten mit einer kürzeren Behandlungshistorie und Dauer der virologischen Suppression (im Vergleich zur Studie ATLAS) einschließen wollte. Im Ergebnis der Studie wurde gezeigt, dass auch für diese Patienten der Wechsel der Therapie auf das neue Therapieregime CAB + RPV sicher und zuverlässig möglich ist. Um für den randomisierten Vergleich dieses Therapiewechsels im Vergleich zur Fortführung der bestehenden ART einen kontrollierten Kontext zu erhalten, wurden bis dahin nicht vorbehandelte Patienten in die 20-wöchige Vorphase der Studie FLAIR eingeschlossen. Dadurch wird gleichzeitig eine bestmögliche Vergleichsbasis der –

anschließend an diese Vorphase – auf die beiden Vergleichsarme der Studie FLAIR randomisierten Patienten geschaffen.

Für nicht vorbehandelte Patienten entspricht die Wahl der Therapie mit ABC/3TC/DTG (Triumeq) - bzw. einem alternativen DTG-basierten Regime in freier Kombination mit zwei NRTI (ohne ABC) - einerseits internationalen und den deutsch-österreichischen Leitlinien als auch der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für nicht vorbehandelte HIV-Patienten. Diese orale ART wird in der randomisierten Phase für die Patienten im Vergleichsarm fortgeführt. Somit liegt für den randomisierten Vergleich der Studie FLAIR für vorbehandelte Patienten eine valide Bewertungsbasis für die hier relevante Nutzenbewertung vor und die Wahl von ABC/3TC/DTG (Handelsname Triumeq; bzw. eines alternativen DTG-basierten Regimes zuzüglich zweier NRTI wie beschrieben) stellt keine verzerrende Selektion dar und erfüllt die vom G-BA hierfür festgelegte zVT.

Damit ist in den Studien FLAIR und ATLAS die vom G-BA festgelegte zVT realisiert.

Da nur die zweimonatliche Injektion (Q2M) des zu bewertenden Arzneimittels RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) in Verkehr gebracht wird, wird zusätzlich zu den beiden Studien noch die randomisierte Studie ATLAS-2M (Studiennummer 207966) herangezogen, die die monatliche Injektionsfrequenz (Q1M) mit der zweimonatlichen (Q2M) direkt vergleicht.

Die beiden RCT FLAIR und ATLAS-2M werden zur Ableitung und Begründung des Zusatznutzens nach 96 Wochen Behandlungsdauer in einem indirekten Vergleich zusammengeführt. Somit ermöglicht der indirekte Vergleich eine valide Bewertung des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels RPV LA (Q2M) im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV im Vergleich zur festgelegten zVT. In einen zusätzlichen indirekten Vergleich über eine Behandlungsdauer von 48 Wochen fließt daneben noch die Studie ATLAS ein, die vergleichende Daten nur über 48 Wochen beinhaltet. Die Details sind in Modul 4 A ausgeführt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Mit der Beratungsanforderung vom 02.08.2019 hat die ViiV Healthcare GmbH (im Folgenden: ViiV Healthcare) ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung zur Festlegung der zVT beantragt. Im Beratungsgespräch vom 23.10.2019 (Beratungsanforderung 2019-B-186) wurde vom G-BA die zVT für das

Therapieregime CAB + RPV entsprechend der vom G-BA festgelegten Kriterien diskutiert. Die finale Niederschrift der Beratung wurde ViiV Healthcare am 20.02.2020 übermittelt (2).

Der G-BA hat eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für einen Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt. Der G-BA führt weiterhin aus, dass er diese zVT für das gesamte Therapieregime CAB + RPV bestimmt hat (2).

Zur Konkretisierung hat der G-BA zusätzlich ausgeführt, dass das Anwendungsgebiet bezüglich des Vorliegens einer medizinisch notwendigen Umstellungsindikation zu unterteilen ist. Eine medizinisch notwendige Umstellungsindikation liegt lt. G-BA insbesondere dann vor, wenn der Therapiewechsel wegen eines Therapieversagens aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen erfolgt. Für die Teilpopulation der Patienten im AWG A, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation vorliegt, wird die Fortführung der bisherigen Therapie als zVT anerkannt (2).

Es wurde vom G-BA eingeschätzt, dass der Kontrollarm in beiden relevanten Zulassungsstudien - FLAIR (GSK-Studiennummer 201584) und ATLAS (GSK-Studiennummer 201585) – der zVT entspricht. Für die spezifische Wahl der Komparatortherapie in FLAIR ist eine Begründung anzugeben (2). Diese Begründung wurde im vorhergehenden Abschnitt 3.1.1 gegeben.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Quellen beschränken sich auf die relevanten und zitierten Unterlagen der G-BA Beratungen zur zVT.

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 Rekambys - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-186. Cabotegravir/Rilpivirin zur Behandlung der HIV-1 Infektion. 2020.

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 (Humanes Immundefizienz-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 (*Cluster of Differentiation 4*)-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.

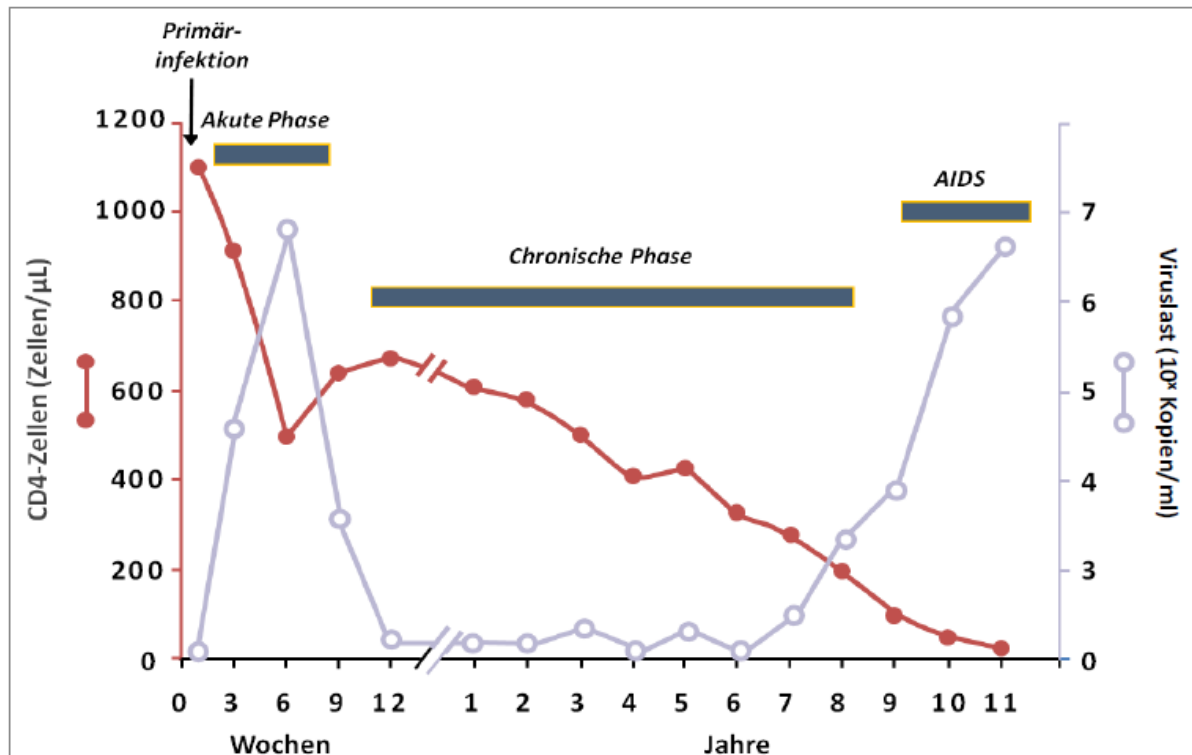
Die Übertragung von HIV erfolgt überwiegend durch sexuellen Kontakt mit einer HIV-infizierten Person, durch gebrauchte Spritzen bei intravenösem Drogengebrauch oder durch die Mutter-Kind-Übertragung auf das Neugeborene. Seltene Übertragungswege sind Bluttransfusionen oder der Kontakt von infiziertem 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 ein Prozent der initialen 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 anfänglich 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, oraler Haarleukoplakie oder Herpes Zoster (siehe Tabelle 3-2).

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. acht bis zehn Jahre (3). Mit zunehmendem Alter sowie sinkender CD4-Zellzahl steigt das Progressionsrisiko der Erkrankung, insbesondere des Übergangs in das Stadium AIDS (4-6). Untersuchungen zeigen,

dass ein höheres Alter zum einen mit raschem Absinken der CD4-Zellzahl, zum anderen mit einer Zunahme der Virusreplikation assoziiert ist (7, 8).

Klassifikationsschemata und Einteilung nach Stadien:

Seit 1993 existiert die sog. CDC (*Center of Disease Control and Prevention*)-Klassifikation, die den Schweregrad der Erkrankung gemäß CD4-Zellzahl und klinischer Symptomatik in Stadien einteilt. In Tabelle 3-1 ist die Einteilung nach der aktuellen Fassung der CDC-Definition angegeben (9):

Tabelle 3-1: Einteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation von 2014

Stadium	AIDS-Erkrankungen	CD4-Zellzahl
1	Keine	> 500/ μ l oder \geq 26 % der Gesamtlymphozyten*
2	Keine	200 - 499/ μ l oder \geq 14 bis 25 % der Gesamtlymphozyten*
3	Dokumentierte AIDS-Erkrankung	oder < 200/ μ l oder < 14 % der Gesamtlymphozyten*
unbekannt	Keine Information vorhanden	Keine Information vorhanden

* Prozentsatz der Gesamtlymphozyten wird nur herangezogen, wenn absolute CD4-Zellzahl nicht bekannt ist

Quelle: (9)

In Tabelle 3-2 sind die Stadium drei - definierenden, opportunistischen Erkrankungen der HIV-Infektion angegeben. Wenn eine dieser Erkrankungen vorliegt, befindet sich der betroffene Patient in Stadium Drei (9).

Tabelle 3-2: Stadium drei-definierenden Erkrankungen

Stadium 3:	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Infektionen, mehrfach oder rezidivierend* • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal • CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Sichtverlust) • 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, primär 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-Septikämie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting-Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv
------------	---

* Ausschließlich bei Patienten im Alter von unter sechs Jahren

Quelle: (9)

Die CDC-Klassifikation stellt eine Orientierungshilfe zum Zustand des Patienten dar. Dabei ist zu beachten, dass Patienten stets anhand ihres bis dato schlechtesten Zustandes einer CDC-Klasse zugeordnet werden. Für die Interpretation dieser Klassifikation 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. Insofern bietet die CDC-Klassifikation nicht unbedingt eine Informationen über den aktuellen Zustand des Patienten (3).

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 (10, 11).

Dabei ist zu beachten, dass die Häufigkeit des Auftretens von AIDS-definierenden Ereignissen in den letzten knapp zehn 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). Mit der gestiegenen Lebenserwartung steigt jedoch andererseits die Letalität durch 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 (12).

Diese Verschiebungen haben sich bei gleichzeitig wesentlich verbesserter Unterdrückung der Virusreplikation durch die hochwirksamen Therapien ereignet. So zeigte eine Meta-Analyse von 114 RCT (*Randomized Controlled Trial*), dass der Anteil der behandelten Patienten mit nicht nachweisbarer Viruslast von 43 % im Jahre 1995 auf 78 % im Jahre 2010 angestiegen ist (13). Dieser Trend hat sich weltweit und speziell auch in Deutschland weiter fortgesetzt: für das Jahr 2017 sind in Deutschland bereits ca. 95 % der mit ART behandelten HIV-Infizierten erfolgreich therapiert, d.h. es ist kein HI-Virus im Blut dieser Patienten mehr nachweisbar (14). Diese Veränderungen für die Behandlung von Patienten mit HIV zeigen zusätzlich deutlich, dass zur Beurteilung der Therapieeffektivität neben der antiviralen Wirksamkeit mehrere weitere Aspekte eine entscheidende Rolle spielen. Der Stellenwert 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

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Charakteristika der HIV-Infektion gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass Frauen insbesondere im Zeitraum kurz nach Serokonversion eine höhere Viruslast aufweisen als Männer (15-17). Die Progressionsraten in das AIDS-Stadium sind jedoch für Männer und Frauen ähnlich (18). Die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien unterscheiden in ihren Therapieempfehlungen generell nicht zwischen den Geschlechtern (19). 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).

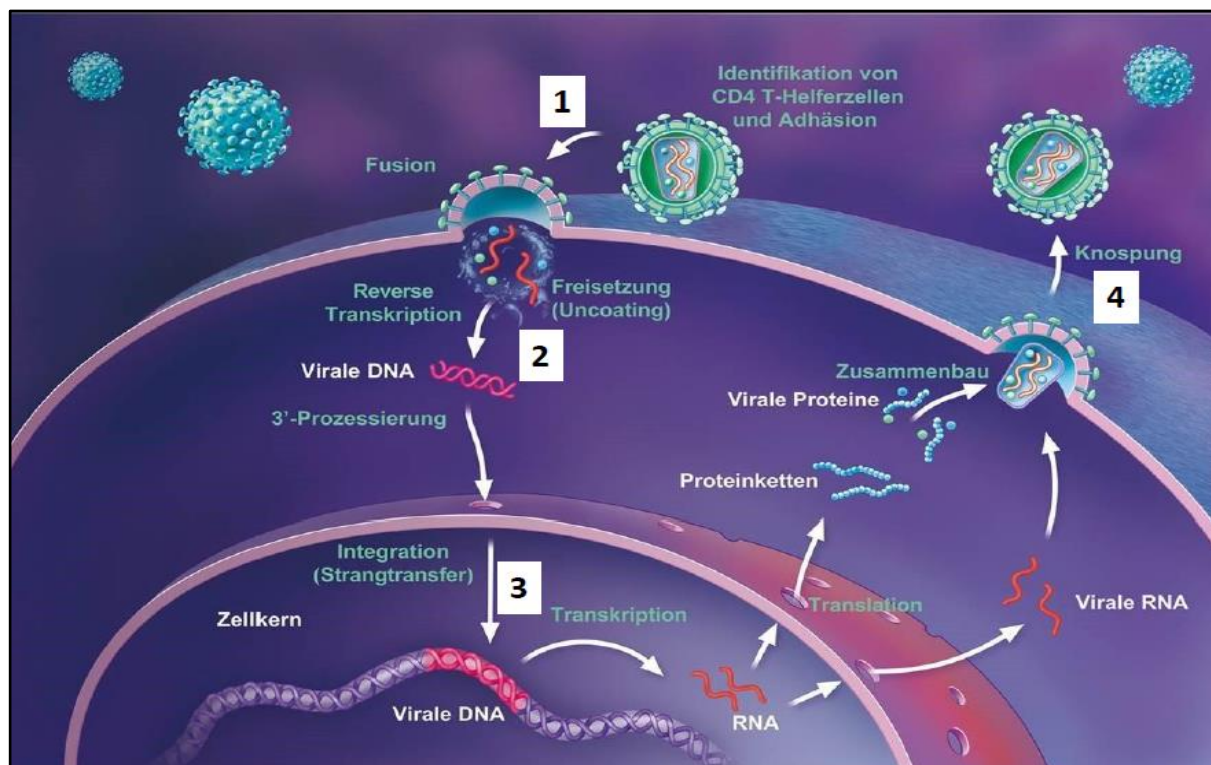
Behandlung

Zur Behandlung von HIV-Infektionen 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 verhindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu ermöglichen 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“ (19). 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 (19).

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 (Feld 1 in Abbildung 3-2). Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren bzw. Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI bzw. NNRTI) hemmen die reverse Transkription, bei der die virale RNS in DNS umgeschrieben wird (Feld 2 in Abbildung 3-2). Integrase-Inhibitoren (INI) greifen in den Prozess ein, bei dem die provirale DNS in das Genom der Wirtszelle eingebaut wird (Feld 3 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 (Feld 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: eigene Darstellung nach (21)

Folgende Wirkstoffe sind innerhalb der - wie dargestellt - in den Replikationszyklus von HIV hemmend eingreifenden jeweiligen Substanzklassen entwickelt worden und besitzen eine Zulassung im Indikationsgebiet (siehe Tabelle 3-3):

Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Substanzklassen und dazugehörige Substanzen

Substanzklasse	Substanz
Integrase-Inhibitoren (INI) ¹	Dolutegravir, Raltegravir, Elvitegravir ¹ , Bictegravir ²
Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Abacavir, Lamivudin, Tenofoviridisoproxil (TDF), Emtricitabin (FTC), Didanosin, Stavudin, Zidovudin, Tenofovirafenamid (TAF) ³
Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Efavirenz, Nevirapin, Etravirin, Rilpivirin ⁴ , Doravirin
Protease-Inhibitoren (PI) ⁵	Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Lopinavir, Tipranavir, Indinavir ⁶ , Saquinavir, Nelfinavir ⁶
Fusions-Inhibitoren/Entry-Inhibitoren	Enfuvirtid, Maraviroc,
Attachment-Inhibitor	Fostemsavir, Ibalizumab
Booster bzw. <i>Pharmakoenhancer</i>	Ritonavir, Cobicistat

Stand: 26.06.2020

¹ Elvitegravir besitzt in Deutschland keine Zulassung als Einzelsubstanz, ist jedoch in zwei verschiedenen Kombinationstabletten verfügbar: FTC/Elvitegravir/Cobicistat/TAF (Genvoya®) und FTC/Elvitegravir/Cobicistat/TDF (Stribild®).

² Bictegravir besitzt in Deutschland keine Zulassung als Einzelsubstanz, ist jedoch als Kombinationstherapie verfügbar: Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (Biktarvy®)

³ Keine Zulassung als Einzelsubstanz bei HIV, jedoch in vier verschiedenen Kombinationstabletten verfügbar: FTC/TAF (Descovy®), FTC/Elvitegravir/Cobicistat/TAF (Genvoya®), FTC/Rilpivirin/TAF (Odefsey®) und Bictegravir/FTC/TAF (Biktarvy®).

⁴ Rilpivirin darf nur bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ml angewendet werden.

⁵ PI werden – außer in wenigen klar definierten Ausnahmen – in Kombination mit dem Booster Ritonavir oder Cobicistat angewendet

⁶ Zulassung vorhanden, in Deutschland derzeit jedoch nicht in Vertrieb

Den aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien zufolge stellt eine HIV-1-Infektion grundsätzlich eine Behandlungsindikation dar. Betroffene Patienten sollen unabhängig vom Immunstatus und Plasmaviruslastdauerhaft antiretroviral behandelt werden (19). Der Behandlungsbeginn sollte generell binnen weniger Tage bis Wochen erfolgen. Je niedriger die CD4+-Zellzahl ist, desto dringlicher ist der Therapiebeginn.(19)

Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) zufolge, wurden im Jahr 2017 insgesamt 92 % der HIV-Diagnostizierten in Deutschland antiretroviral behandelt (14).

Für die Initialtherapie (nicht vorbehandelte Patienten) geben die deutsch-österreichischen Leitlinien die folgenden Empfehlungen (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Empfohlene Wirkstoff-Kombinationen für die HIV-Initialtherapie

Eintablettenregime	
Integraseinhibitor-basiert	BIC/TAF/FTC DTG/ABC/3TC DTG/3TC EVG/c/TAF/FTC
NNRTI-basiert	DOR/TDF/3TC RPV/TAF/FTC <i>oder</i> RPV/TDF/FTC ¹
PI-basiert	DRV/c/TAF/FTC
Mehrtablettenregime	
Integraseinhibitor-basiert	DTG + TAF/FTC <i>oder</i> DTG + TDF/FTC RAL ² + ABC/3TC ³ <i>oder</i> RAL + TAF/FTC <i>oder</i> RAL + TDF/FTC
NNRTI-basiert	DOR + TDF/FTC <i>oder</i> DOR + TAF/FTC <i>oder</i> DOR + ABC/3TC
PI-basiert	DRV/r + ABC/3TC <i>oder</i> DRV/r + TAF/FTC

¹: Geringeres Ansprechen des Regimes bei Ausgangs-Plasmavirämie über 100.000 Kopien/ml

²: 2 Tabletten á 600 mg einmal täglich oder 2 x 1 Tabletten á 400 mg

³: Für ABC/3TC wurde in randomisierten Studien in Kombination mit EFV bei einer Ausgangs-Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml ein geringeres Ansprechen gefunden.

Quelle: (19)

Alle in Tabelle 3-4 aufgeführten Regime mit Ausnahme von RAL-basierten Regimen mit zweimal täglich 400 mg werden einmal täglich eingenommen. Die Reihenfolge der genannten Regime stellt keine Priorisierung dar. (19)

Therapieumstellung nach virologischem Therapieversagen:

Bei einem gesicherten virologischen Versagen wird eine Umstellung auf eine Therapie mit mindestens zwei bis drei aktiven Substanzen empfohlen, darunter mindestens eine mit hoher genetischer Barriere. Es wird empfohlen, eine Therapieumstellung ohne aktuellen Resistenztest zu vermeiden. Bei niedriger Resistenzbarriere der aktuellen Therapie kann dies jedoch notwendig sein, um die Gefahr weiterer Resistenzentwicklung zu vermindern. Die Therapieumstellung mit dem Ziel, eine Viruslast unter 50 Kopien/ml zu erreichen, sollte in Absprache mit in der HIV-Therapie erfahrenen Ärztinnen oder Ärzten erfolgen, da neben der vollständigen Resistenzlage die gesamte Therapiehistorie sowie Unverträglichkeiten, Komorbiditäten und Begleittherapien zu berücksichtigen sind (19)

Auch die EACS-Leitlinien geben zum Vorgehen bei Therapiewechsel nach Therapieversagen Empfehlungen. Das übergeordnete Ziel einer Therapieumstellung bei virologischem Versagen ist die Wiederherstellung einer dauerhaften Virussuppression.

Wenn mehrere Optionen für die neue Therapie verfügbar sind, dann ist laut EACS-Leitlinie anhand der folgenden Kriterien zu entscheiden: Einfachheit des Regimes sowie Beurteilung des Toxizitätsrisikos, der Arzneimittelwechselwirkungen und zukünftiger Salvage-Therapieoptionen (22).

Therapieumstellung bei Patienten mit bestehender Virussuppression:

In den deutsch-österreichischen Leitlinien wird ausgeführt, dass bei stabil virologisch supprimierten Patienten ein Therapiewechsel aufgrund von Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzproblemen, Schwangerschaft, potentiellen Interaktionen mit Begleittherapien oder bei einem Wunsch nach Therapievereinfachung notwendig werden kann (19). Einfache Therapien, sogenannte *Single-Tablet-Regime* (STR) aus Zwei- oder Dreifach-Kombinationen werden in dieser Situation als bevorzugt empfohlen. Auch hierbei sind patientenindividuelle Bedürfnisse sowie Begleiterkrankungen und frühere Resistenztestungen zu berücksichtigen (19).

Auch die aktuelle Leitlinie der *European AIDS Clinical Society* (EACS) gibt strategische Empfehlungen zur Umstellung bei bestehender Virussuppression (22). Medizinische Gründe für eine Therapieumstellung können eine dokumentierte Toxizität, Vermeidung von Langzeittoxizität und Arzneimittelwechselwirkungen, eine geplante Schwangerschaft, Vereinfachung der Therapie, Altern und/oder Komorbidität, Schutz gegen HBV, Verstärkung des bestehenden Regimes (Anhebung der genetischen Barriere zur Vorbeugung vor Resistenzen) sein (22).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Rilpivirin-Injektion wird in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (23).

Entsprechend dieser Zulassung umfasst die Zielpopulation vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die stabil virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml). Außerdem dürfen Patienten innerhalb der Zielpopulation bisher kein Therapieversagen auf NNRTI oder INI gehabt haben und es darf keine aktuelle oder zurückliegende Evidenz für Resistenzen gegenüber NNRTI oder INI vorliegen.

Da die Indikation für das Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) Patienten mit und ohne Umstellungsindikation umfasst, sind Patienten ohne Umstellungsindikation nur eine Teilpopulation der Zielpopulation. Die zVT wurde vom G-BA definiert als patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe – unter Beachtung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere

Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen. Für die Teilpopulation ohne Umstellungsindikation besteht die zVT in der Fortführung der bisherigen Therapie. (24)

Folglich sind innerhalb des Anwendungsgebietes A insgesamt zwei getrennte Teilpopulationen von Patienten zu betrachten:

Vorbehandelte erwachsene Patienten lt. Indikation

- **ohne medizinische Umstellungsindikation**
- **mit medizinischer Umstellungsindikation**

Der G-BA hat im Beratungsergebnis betont, dass es fraglich sei, ob in der klinischen Praxis für Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Zudem sei die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Teilpopulation ohne medizinische Umstellungsindikation auf die gesamte Zielpopulation fraglich und eine klare Abgrenzung der beiden Teilpopulationen nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. (24)

Es ist jedoch hervorzuheben, dass sowohl in den deutsch-österreichischen Leitlinien als auch den EACS-Leitlinien anerkannt ist, dass im Rahmen der modernen HIV-Therapie nicht nur bereits eingetretene Konstellationen bzw. Komplikationen eine Therapieumstellung begründen, sondern auch zukünftige, antizipierte 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.

So werden in der deutsch-österreichischen Leitlinie mit Therapieversagen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter 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 (19).

Auch in den EACS-Leitlinien (22) werden zusätzlich fünf Umstellungsindikationen genannt, die sich auf bestehende Risiken für die Patienten bzw. mögliche zukünftige Ereignisse beziehen: Vermeidung von Langzeittoxizitäten, Vermeidung von schwerwiegenden Arzneimittelwechselwirkungen, geplante Schwangerschaft, zunehmendes Alter und Komorbidität (mit dem spezifischen Zweck, negative Einflüsse der bestehenden ART auf beispielsweise kardiovaskuläre oder Stoffwechselrisiken zu vermeiden) sowie Vereinfachung der Therapie. Unter Vereinfachung der Therapie fallen gemäß der EACS Leitlinie die Reduzierung der Pillenzahl, das Vermeiden diätetischer Restriktionen und die Verbesserung der Adhärenz. Eine solche Umstellung der Therapie verfolgt dann zum einen das Ziel, zukünftigen Komplikationen zu vermeiden, zum anderen aber auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern oder spätere Komorbiditäten besser therapieren zu können.

Der G-BA hat seinerseits eingeschätzt, dass im Versorgungsalltag eine klare Abgrenzung dieser Teilpopulationen - ohne bzw. mit Umstellungsindikation - nicht bestehe.

Es handelt sich bei der Wahl des Designs der Zulassungsstudien zu dem hier zu bewertenden Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) um einen Ansatz, welcher im Sinne der Patientensicherheit zunächst belegt, wie gut Therapieumstellungen bei Patienten innerhalb des Labels gelingen, die keine der vom G-BA genannten medizinischen Umstellungsgründe aufweisen. Die Minimierung des Risikos eines eventuellen Verlusts der virologischen Suppression bei Einsatz eines neuen Arzneimittels für diese Teilpopulation (Patienten ohne medizinische Umstellungsindikation) ist für das neue Arzneimittel RPV LA, in der völlig neuartigen, langwirksamen parenteralen Formulierung, ein ganz besonders relevanter Aspekt. Durch das Therapieschema der Injektionen von CAB + RPV alle zwei Monate, kommt es in den Zulassungsstudien darauf an nachzuweisen, dass die Aufrechterhaltung der virologischen Suppression bei gleichzeitig sehr guter Sicherheit und Verträglichkeit auch bei seltenerer Applikation, als bei täglicher Gabe einer oralen ART, gegeben ist.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die HIV-Infektion als chronische, potentiell tödlich verlaufende Erkrankung verlangt nach Therapieoptionen, die lebenslang (ab Diagnosestellung) und möglichst ohne Unterbrechungen gegeben werden (19, 25, 26). Seit Ende der 1980er Jahre erfolgt die Behandlung der HIV-Infektion durch antiretrovirale Therapeutika (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 bei mit HIV infizierten Patienten ist dennoch bisher damit nicht möglich.

Vor allem bei der Art und Häufigkeit der Einnahme besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf. So müssen aktuelle ART in der Regel täglich in Form von Tabletten eingenommen werden.

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. 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. Es 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 beim Therapieerfolg spielen (27-32).

Therapeutischer Ansatz des zu bewertenden Arzneimittels im Kontext bestehender Therapieoptionen

Das hier zu bewertende Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) mit zweimonatlicher intramuskulärer Injektion, wird in einem Therapieregime aus CAB und RPV angewendet. Langwirksames Cabotegravir (CAB LA, Handelsname Vocabria) wird wie RPV LA intramuskulär injiziert (23).

Der Wirkstoff Rilpivirin ist ein wirksamer und gut verträglicher NNRTI zur Behandlung 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 (23). Neben Rilpivirin sind in der Klasse der NNRTI aktuell noch Efavirenz (Sustiva[®]), Nevirapin (Viramune[®]), Doravirin (Pifeltro[®]) und Etravirin (Intelence[®]) in Deutschland zugelassen. Alle NNRTI binden in der gleichen NNRTI-Bindetasche und inhibieren die Reverse-Transkriptase-Funktion durch allosterische Hemmung (33). 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 (34, 35). Die Therapie mit Efavirenz führt oftmals zum Auftreten von Schlafstörungen, Benommenheit, Depressionen oder suizidalen Gedanken bzw. Suizidversuchen (36). Die weiteren NNRTI-Vertreter weisen ebenfalls ein nachteiliges Nebenwirkungsprofil auf. So wird bei Nevirapin eine erhöhte Lebertoxizität beobachtet (19). Darüber hinaus muss Nevirapin entgegen den beobachteten Patientenpräferenzen (29) zweimal täglich eingenommen werden, was zu einer höheren Anforderung an die Therapietreue der Patienten führt (37). Das Nebenwirkungsprofil von Doravirin wird insbesondere mit Erkrankungen des Nervensystems (wie beispielsweise Kopfschwindel und Somnolenz), psychischen Erkrankungen (wie Schlaflosigkeit und abnorme Träume) oder Hautausschlägen assoziiert (38). 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 (39).

Der Wirkstoff Cabotegravir, als weiterer Bestandteil der freien Kombination aus CAB und 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 (40). Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren werden dadurch unterbunden. Im Rahmen einer ART wird der Einsatz eines INI generell in Kombination mit ein oder zwei NRTI als Initialtherapie empfohlen bzw. kann ein INI als Bestandteil einer individuellen ART bei vorbehandelten Patienten gegeben werden (19, 22).

Innerhalb der Klasse der INI gibt es bezüglich ihrer Eigenschaften – insbesondere Resistenzbarriere, aber auch Arzneimittelwechselwirkungen und Einnahmemodus – durchaus Unterschiede. Dabei schneiden die INIs der ersten Generation – Raltegravir und Elvitegravir – schlechter ab, als die neueren, sogenannten Zweitgenerations-Integrasemmer (Dolutegravir, Bictegravir und Cabotegravir).

So besitzt Raltegravir eine niedrige Resistenzbarriere. Unter Raltegravir traten 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 einer Lopinavir/Ritonavir-basierten Therapie behandelt wurden (41). Auch Elvitegravir besitzt ein ähnlich fragiles Resistenzprofil wie Raltegravir, und die Bildung möglicher Kreuzresistenzen zwischen diesen zwei Substanzen scheint problematisch (3, 42, 43). 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 (44).

Aus diesen Gründen wurden weitere INIs entwickelt, vor allem mit dem Ziel, eine effektivere ART mit einer höheren genetischen Barriere und einem besseren pharmakologischen Profil zu finden (42, 43). Dies gelang mit Dolutegravir und einige Jahre später mit Bictegravir. Dolutegravir und Bictegravir sind in der Therapie weit verbreitete und in den Leitlinien empfohlene INIs der zweiten Generation.

Dolutegravir (Tivicay) ist als Einzelsubstanz sowie in den Festkombinationen Triumeq, Juluca und Dovato zugelassen und Bictegravir (als Bestandteil der Festkombination Biktarvy®) in Deutschland zur Therapie des HIV zugelassen. Die klinischen Daten bescheinigen den INIs der zweiten Generation hohes Potential bezüglich Wirksamkeit, Resistenzbarriere und Verträglichkeit/Sicherheit (42, 45, 46).

Dolutegravir und Bictegravir weisen eine höhere Resistenzbarriere auf als die INIs der ersten Generation (Elvitegravir, Raltegravir). Auch Kreuzresistenzen sind weniger ausgeprägt (45, 46). Darüber hinaus vereint Dolutegravir die überzeugende Wirksamkeit mit einem zugleich besonders schnellen Wirkeintritt und einem günstigen Nebenwirkungsprofil (47). Weiterhin

zeigten sich bei INIs generell und insbesondere bei Regimen mit Dolutegravir als Bestandteil, wenige klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen (48).

Mit dem Arzneimittel CAB liegt ebenfalls ein INI der zweiten Generation vor, der zusätzlich zu den genannten positiven Eigenschaften der INIs der zweiten Generation den Vorteil bietet, dass für ihn eine langwirksame parenterale Formulierung entwickelt werden konnte. Dadurch wird der Einsatz als zweimonatliche Injektion ermöglicht.

Gemäß aktuell gültiger Leitlinien und Empfehlungen (19, 22) sollte eine ART aus einer Kombination aus einem oder zwei NRTI sowie einem NNRTI, einem PI oder einem INI bestehen. Dieses Prinzip gilt für die initiale Therapie als auch im Wesentlichen für die Therapie für vorbehandelte Patienten (unter Berücksichtigung der genauen Zulassung und individueller Erfordernisse an die Folgetherapie) (19, 22).

Therapeutischer Bedarf und Eigenschaften des zu bewertenden Arzneimittels RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV), diesen Bedarf zu decken:

Angesichts des bisher erreichten generell hohen Wirksamkeitsniveaus und der Vielzahl an Therapieoptionen der ART, hat sich die HIV-Infektion von einer potentiell tödlichen Krankheit hin zu einer chronischen Erkrankung entwickelt. Damit sind jedoch auch Komplikationen im Zusammenhang mit der täglichen oralen Einnahme der ART und in Verbindung mit psychosozialer Faktoren stärker ins Interesse getreten. Diese zeigen einen Bedarf für neuartige Therapie Optionen auf, sowohl hinsichtlich der Einnahmefrequenz als auch der Applikationsform der ART. Dies ist daher für den langfristigen Therapieerfolg besonders bedeutsam, da solche Aspekte der Aufrechterhaltung der erforderlich hohen Adhärenz entgegenwirken können.

So fürchten HIV-Patienten eine substantielle Beeinträchtigung in ihrem privaten als auch beruflichen Umfeld, wenn der HIV-Status ungewollt veröffentlicht wird (beispielsweise durch Einnahme der Tabletten) und weichen dadurch gegebenenfalls von der bestimmungsgemäßen Einnahme der Medikamente ab (49). Weiterhin löst die tägliche Einnahme eine konstante Erinnerung an die Erkrankung aus und kann in weiterer Instanz zu Stresssymptomen sowie Angstzuständen, Depression und Isolation führen (50-58).

Zudem kann das Vorliegen von medizinischen Konstellationen, wie z.B. Dysphagien, Malabsorption und Gastrointestinale Komplikationen, die notwendige tägliche Einnahme der oralen ART behindern.

Das neue Therapieregime CAB + RPV adressiert als erstes komplettes langwirksames Therapieregime diesen therapeutischen Bedarf, indem es die tägliche Tabletteneinnahme überflüssig macht und so über

- die Therapievereinfachung und Verbesserung der Therapieakzeptanz,
- die Erhöhung der Patientenzufriedenheit und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie

- die Aufrechterhaltung einer hohen Adhärenz

zu der Sicherstellung eines langfristigen Therapieerfolges beiträgt.

Im Folgenden wird dies genauer analysiert und dargestellt. Außerdem wird aufgezeigt, wie das neuartige Therapieregime CAB + RPV diesem Bedarf besser als bisherige Therapieoptionen entspricht.

Im Ergebnis eines Surveys, der 2019 bei insgesamt 2.389 HIV-Patienten aus 25 Ländern weltweit durchgeführt wurde („*Positive Perspectives Study 2*“), ergab sich, dass 51 % der Patienten besorgt sind, dass ihre tägliche orale ART-Einnahme zur ungewollten Offenlegung ihres HIV-Status führen könnte. Gleichzeitig gaben 46 % der Patienten an, besorgt darüber zu sein zu vergessen, ihre orale ART wie verschrieben einzunehmen. Die Erinnerung daran führt bei 35 % der Patienten zu Stress und Ängsten und 30 % gaben an, dass der tägliche Einnahmemodus ihre täglichen Aktivitäten einschränkt. Die - durch die Medikamenteneinnahme bedingten - täglichen Erinnerungen an ihre Erkrankung gaben 60 % der Patienten als unerwünscht an und bei 37 % werden schlechte Erinnerungen aus ihrer Vergangenheit wachgerufen. (59)

Daraus resultiert auch, dass insgesamt nur 17,5% der Patienten sowohl mit ihrer HIV-Medikation und der Behandlung vollkommen zufrieden waren, bezogen auf die HIV-Medikation allein waren 26,7 % vollkommen zufrieden. (60)

Da die Adhärenz auch mit der Behandlungszufriedenheit assoziiert ist, ist es schwierig – und dies spiegelt die Behandlungsrealität auch wider – eine „optimale Adhärenz“ bei täglicher oraler ART über längere Zeit aufrecht zu erhalten. „Optimale Adhärenz“ kann dabei beispielsweise als Einnahme von mindestens 85 % der Tabletten der ART definiert werden (61). Es existieren auch von diesem Schwellenwert abweichende Definitionen (62), die jedoch bei anderen, stringenteren Definitionen der „optimalen Adhärenz“ die Aussage zum Verbesserungspotential der Adhärenz unter oraler ART nur noch deutlicher unterstreichen.

In der bereits erwähnten „*Positive Perspectives Study 2*“ zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang zwischen Behandlungszufriedenheit und Adhärenz. So wiesen Patienten, die mit Ihrer HIV-Medikation und der Behandlung vollkommen zufrieden waren, eine signifikant höhere Prävalenz an optimaler Adhärenz auf als solche Patienten, die mit Ihrer HIV-Medikation oder der Behandlung nicht voll zufrieden waren (89,2 % gegenüber 69,5 %; $p < 0,001$) (60).

Daher können Therapieoptionen, die die HIV-Patienten und ihre behandelnden Ärzte wertschätzen, zu einer diesbezüglichen Verbesserung führen.

Als eine mögliche Eigenschaft der ART, die von Patienten wertgeschätzt wird, wurde in der „*Positive Perspectives Study 2*“ der Aspekt „seltener Dosierungen“ angegeben. Speziell in Deutschland gaben von 120 befragten HIV-Patienten 45,8 % eine Präferenz für „seltener/weniger Medikamente“ und 65 % für „langwirksame Therapieregimes“ an. (60)

Zusätzlich können auch medizinische Konstellationen die regelmäßige Einnahme der oralen ART erschweren. In der *EU Unmet Needs Study*, bestehend aus zwei unabhängigen Online-Surveys bei behandelnden Ärzten (n = 120) und HIV-Patienten (n = 698), die zwischen Juni und August 2019 in Frankreich, Italien, UK und Deutschland durchgeführt wurden (63), gaben 55,4 % der Patienten mit Schluckbeschwerden an, die orale Einnahme der Medikamente habe einen starken Einfluss auf deren Adhärenz. Von zentraler Bedeutung hierfür seien für die Patienten neben potentiellen - den Schluckmechanismus beeinträchtigenden - Begleiterkrankungen (wie beispielsweise eine Zytomegalie- oder Herpes-Virusinfektion) vor allem einerseits die physische Größe der Tabletten (rund 62 % der Befragten) oder andererseits Aversion bzw. Phobie gegenüber Tabletten (rund 29 % der Befragten). Weiterhin verdeutlicht die Studie die Herausforderung für die Patienten hinsichtlich der Einbindung der HIV-Therapie - im Sinne der oralen und täglichen Einnahme der Medikation - in deren Alltag: so gaben rund 85 % der befragten Patienten als Hauptgründe für ein Versäumnis der Einnahme der Tabletten Freizeit- beziehungsweise Außer-Haus-Aktivitäten wie beispielsweise Urlaub und Reisen an. (63)

Unter dem Aspekt täglicher oraler Applikationen der ART können sich auch Nebenwirkungen, Begleiterkrankungen (wie beispielsweise Dysphagie, gastrointestinale oder ZNS-Erkrankungen) und Arzneimittelwechselwirkungen im Verdauungstrakt negativ auf die Adhärenz des Patienten bzw. auf die Aufrechterhaltung der Wirkspiegel der oralen ART auswirken.

In der bereits erwähnten *„EU Unmet Needs Study“* nannten die behandelnden Ärzte fünf medizinische Konstellationen, die die orale ART-Einnahme negativ beeinflussen: Malabsorption, Gastrointestinale Komplikationen, ZNS-Erkrankungen (z.B. Depressionen), Dysphagie und Arzneimittel- bzw. Nahrungsmittelinteraktionen. Sie schätzen ein, dass diese Faktoren bei zwischen 10 % und 15 % ihrer HIV-Patienten vorliegen. Der Anteil der Patienten, die diese fünf Faktoren als die tägliche Einnahme der ART erschwerend einschätzten, lag teilweise noch deutlich höher: die Patienten geben dafür Werte von zwischen 8 % (Malabsorption) und 35 % (ZNS-Erkrankungen) an. Die Ärzte stuften außerdem „Tablettenmüdigkeit“ und „Bedenken, dass der Patient aus anderen als medizinischen Gründen nicht adhärent bleibt“ als häufigste Gründe ein, weshalb HIV-Patienten ihre tägliche orale ART abbrechen oder unterbrechen. (63)

Das neuartige Therapieregime CAB + RPV, welches in der dauerhaften Behandlung lediglich zweimonatliche Injektionen und sonst keine zusätzliche orale ART erforderlich macht, adressiert den oben dargestellten aktuellen therapeutischen Bedarf in der HIV-Therapie nach selteneren Einnahmen und/oder anderen Applikationswegen als der Tabletteneinnahme. So hat die langwirksame intramuskuläre Applikation den Vorteil, dass die Substanzen direkt über den Muskel systemisch absorbiert werden und damit der gastrointestinale Metabolismus umgangen wird. Dadurch werden Arzneimittelinteraktionen im Gastrointestinaltrakt vermieden und gleichzeitig tritt eine Unabhängigkeit von der Nahrungsaufnahme ein. Dies sind relevante Vorteile für HIV-Patienten.

Dies wird durch die *„EU Unmet Needs Study“* belegt (64). Hier gaben 100 % der Patienten mit solchen Komplikationen an, dass eine entsprechende langwirksame Alternativtherapie zur

täglichen oralen Tabletteneinnahme hier helfen könnte. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei Patienten, die an Malabsorption leiden. Auch hier erwarten 100 % der Patienten, dass ein entsprechendes alternatives nicht-orales Therapieregime unterstützen kann. Auch die folgenden Aspekte werden durch das Therapieregime CAB + RPV und der damit einhergehenden Vermeidung der notwendigen täglichen Tabletteneinnahme nach Aussage der davon betroffenen Patienten adressiert:

- Angst, dass die tägliche orale ART-Einnahme zur ungewollten Offenlegung des HIV-Status führt (87,6 %)
- Suboptimale Adhärenz (80 %)
- Psychisches Wohlbefinden in Zusammenhang mit der täglichen Tabletteneinnahme (79 %). (64)

Die beiden Zulassungsstudien ATLAS (Studiennummer 201585) und FLAIR (Studiennummer 201584) zeigen zudem, dass sich die positiven Effekte dieses neuartigen, langwirksamen Therapieregimes aus CAB und RPV auf die Therapiezufriedenheit, Patientenpräferenz und gesundheitsbezogene Lebensqualität auch im Studienkontext verifizieren lassen.

So ergab sich in der gepoolten Analyse beider Studien nach 48 Wochen Behandlungsdauer eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Baseline von 3,4 Punkten ($p < 0,001$, (65, 66)) sowie ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung in der Studie FLAIR von 2,3 Punkten ($p < 0,001$, (67)) nach 96 Wochen bezüglich des Gesamtscores der Therapiezufriedenheit des *HIV Treatment Satisfaction Questionnaires* (68). Eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Baseline von 6,8 Punkten ($p < 0,001$, (65)) zeigte sich zudem bei der Frage nach der Generellen Akzeptanz der HIV Behandlung anhand des *ACCEPT* Fragebogens (69).

Die mit den Injektionen verbundenen Reaktionen an der Einstichstelle wirkten sich zudem nicht negativ auf die Therapiezufriedenheit aus. So wurde den Patienten, die auf die Behandlung der monatlichen Injektionen mit CAB + RPV randomisiert wurden, die Frage gestellt, welche Therapie sie bevorzugen (diese Behandlung oder die bekannte orale ART aus der Periode vor der Studienteilnahme). In der gepoolten Auswertung beider Studien (somit bei 591 Patienten) über 48 Wochen Therapiedauer ergab sich für 88% der Patienten eine statistisch signifikante Präferenz des langwirksamen Therapieregimes, nur 2 % bevorzugten die orale ART und für 10 % der Patienten lag keine Antwort vor.

Auch die Erhebung der Akzeptabilität der mit den Injektionen verbundenen Schmerzen und der Reaktionen an der Einstichstelle durch das „*Perception of Injection Questionnaire*“ (PIN – eine für HIV adaptierte Version des Fragebogens nach (70, 71)) ergab eine generell hohe Akzeptanz. Dabei stuften 90 % der Patienten die Schmerzen bzw. 86 % der Patienten die Reaktionen auf die Injektion nach 48 Wochen Behandlungsdauer in ATLAS als „komplett akzeptabel“ oder „sehr akzeptabel“ ein; in FLAIR waren dies 84 % bzw. 86 % nach 48 Wochen (65) und es zeigten sich weiterhin sehr hohe Werte von 82 % bzw. 85 % nach 96 Wochen (67). Zusätzlich bemerkenswert ist, dass diese sehr positiven Einschätzungen im Vergleich zur Einstufung nach der ersten Injektion statistisch signifikant auf die genannten Werte anstiegen. D.h. die

anfängliche Einschätzung verbesserte sich bei Behandlungsdauer über ein Jahr noch deutlich, was ebenfalls dafür spricht, dass die Patienten die Reaktionen an der Einstichstelle insbesondere bei längerfristiger Applikation tatsächlich als sehr wenig belastend empfinden. Zudem führten diese Reaktionen nur bei ca. 1 % der Patienten über die Behandlungsdauer von bis zu 96 Wochen zum Studienabbruch.

Zusätzlich bestätigen die Ergebnisse zum SF-12, dass die Injektionsreaktionen und die möglichen schmerzhaften/unangenehmen Empfindungen durch die Injektionen die Lebensqualität nicht maßgeblich negativ beeinflussen: bezüglich des SF-12 ergaben sich für beide Dimensionen (körperlicher und mentaler Komponentenscore) bei jeweils hohen Ratings zu Baseline (ca. 56 bzw. 53 Punkte) keine Verschlechterungen über 48 Wochen Behandlungsdauer (gepoolte Analysen) bzw. 96 Wochen (Studie FLAIR).

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass sich unter der modernen, hocheffektiven ART die HIV-Infektion in den letzten Jahren von einer tödlichen Krankheit zu einer chronischen Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung entwickelt hat. Im Zusammenhang damit verschieben sich auch die Aspekte der individuellen Auswahl und Anpassung der ART. Hierbei geht es verstärkt nicht mehr allein um die Primärziele, die stabile virologische und die (dadurch vermittelte) immunologische Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit und Sicherheit der eingesetzten Substanzen. Es geht vielmehr auch um die Ziele Therapievereinfachung und Verbesserung der Therapieakzeptanz, welche zu einer Förderung der Patientenzufriedenheit, gesundheitsbezogener Lebensqualität und der notwendig hohen Adhärenz im Bereich der HIV-Therapie beitragen. Dies steht auch im Einklang mit der aktuell gültigen deutsch-österreichischen Leitlinie (19).

Wie in diesem Abschnitt ersichtlich wurde, entspricht das langwirksame und parenteral formulierte Therapieregime CAB + RPV den von Patienten und Ärzten artikulierten Präferenzen und Erwartungen und dies wurde in den Zulassungsstudien bereits bestätigt. In Verbindung mit den essentiellen Wirksamkeits- und Verträglichkeitsmerkmalen im Vergleich zur zVT kann das langwirksame Therapieregime CAB + RPV diesen medizinischen Bedarf besser decken, als es mit der bisherigen oraler ART möglich ist.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

HIV-Infektionen gehören zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten, deren Meldestatus regelmäßig vom RKI veröffentlicht wird. Die Infektionsepidemiologischen Jahrbücher sowie Epidemiologischen Bulletins stellen eine solide Datenbasis zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz dar. Darin werden diese Angaben auf dem Stand zu Ende des jeweiligen Vorjahres vor dem Publikationsdatum angegeben. 2019 und 2020 ist jeweils kein Infektionsepidemiologisches Jahrbuch erschienen, weshalb die aktuelle Quelle das Epidemiologische Bulletin Nr. 48/2020 ist (72).

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 (73). Damit können bestimmte Details der Meldedaten u.a. zu HIV-Infektionen, spezifisch abgefragt werden. Die Daten werden monatlich aktualisiert, so dass diese Quelle die aktuelle 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 kann die Zahl der nach dem Meldedatum verstorbenen HIV-Infizierten 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 aktuellen Epidemiologischen Bulletin entnommen.

Prävalenz

Die Prävalenz der Personen, die zum Ende 2019 in Deutschland mit einer HIV-Infektion lebten beträgt 90.700 (95%-Konfidenzintervall: 84.900 - 97.200) (72). Die Entwicklung der Prävalenz der in Deutschland mit HIV lebenden Personen im zeitlichen Verlauf ist in Abbildung 3-3 - beginnend mit dem Jahr 1980 bis inklusive 2019 - in 5-Jahresintervallen des Alters der Personen - dargestellt.

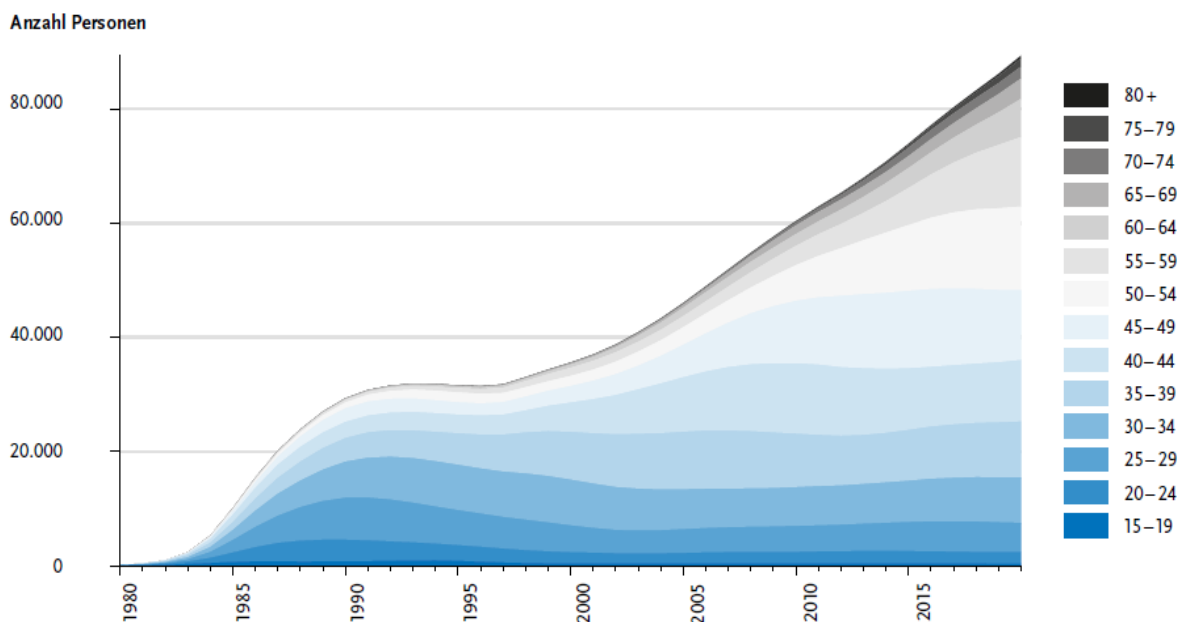
Numerisch sind die Prävalenzen im Verlauf für die Jahre 2015 bis 2019 (letzte verfügbare Angabe) in Tabelle 3-5 dargestellt. Von den 90.700 in Deutschland zum Ende des Jahres 2019 mit HIV lebenden Personen sind ca. 73.100 (95%-Konfidenzintervall 68.600 – 78.200) Männer und ca. 17.600 (95%-Konfidenzintervall 16.100 – 19.100) Frauen (72). 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 (72). 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 kann abgeleitet werden, dass die Prävalenz von Menschen mit HIV in Deutschland gewissen, prozentual eher geringen Schwankungen unterworfen ist, jedoch im Mittel seit 2016 als stabil angesehen werden kann. Von 2016 auf 2017 gab es einen

deutlicheren Rückgang der Prävalenz und von 2017 auf 2018 wieder einen (geringeren) Anstieg. Eine Zunahme der Prävalenz um jährlich ca. 3.000 Personen wäre plausibel, wenn man die mittlere Zahl der Neuinfizierten abzüglich der mittleren Zahl verstorbener Personen mit HIV - jeweils pro Jahr betrachtet: $2.600 - 380 = 2.220$ (72). Ein solcher Anstieg ist hingegen derzeit bereits im dritten aufeinander folgenden Jahr nicht direkt beobachtbar. Angesichts der Breite der 95%-Konfidenzintervalle der geschätzten Zahl der Personen mit HIV in Deutschland (für Ende 2019 beträgt diese Anzahl 12.300 Personen (72)), kann ein solcher Anstieg jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt sind für diese Prävalenz-Angaben summarisch alle Personen gezählt, die HIV infiziert sind, also nicht eingeschränkt auf die von der Indikation umfassten HIV-1-Infektionen. Angaben speziell zur HIV-1 Prävalenz bzw. Inzidenz sind in 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 bzw. unbekanntem Virus-Varianten gibt. In SurvStat ist die Abfrage separat nach dem Erregertyp möglich (74). Eine Abfrage in SurvStat nach den Erreger-Typen ergab, dass bis inklusive 2019 nur ca. 0,44 % aller Personen mit HIV nicht HIV-1 infiziert sind (exakt nur 237 von 54.462 Personen bis zum Ende des Jahres 2019 (74)). Somit wurde mit den Angaben zur Prävalenz der mit HIV lebenden Personen ein konservativer, d. h. die Prävalenz der mit HIV-1 lebenden Personen geringfügig überschätzender Ansatz gewählt.

Abbildung 3-3: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 1980 bis 2019 nach 5-Jahres-Altersgruppen



Quelle: (72)

Tabelle 3-5: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 2015 bis 2019

	2015	2016	2017	2018	2019
Patienten, die mit HIV/AIDS leben	84.700 (78.300-91.100)	88.400 (81.500-94.700)	86.000 (80.000-92.400)	87.900 (81.600-93.900)	90.700 (84.900 - 97.200)
Männer	69.500 (64.500-74.600)	71.900 (66.400-76.700)	69.000 (64.500-74.100)	70.600 (65.800-75.200)	73.100 (68.600 – 78.200)
Frauen	15.200 (13.900-16.800)	16.600 (14.900-18.000)	16.900 (15.600-18.400)	17.300 (15.800-18.700)	17.600 (16.100 – 19.100)
Kinder (< 15 Jahre)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Todesfälle	460 (440-480)	460 (430-490)	450 (420- 470)	440 (420-460)	380 (370-400)

Quellen: (14, 72, 75-77)

Inzidenz

Die Anzahl der 2015 bis 2020 neu mit HIV-1 infizierten Personen (d. h. die pro Jahr inzidenten Patienten) ist in Tabelle 3-6 pro Geschlecht und summarisch dargestellt.

Betrachtet man die Angaben für das Jahr 2018 im Vergleich zu 2015, so kann ein stetiger Rückgang der Zahl der Neuinfizierten/Jahr festgestellt werden. Jedoch liegt für 2019 wieder ein geringer Anstieg vor. Die Angabe für 2019 liegt relativ genau bei dem Wert für 2017. Da vermutlich der Wert für 2015 auf verstärkte Zuwanderung in diesem Jahr zurückzuführen ist (78), kann seither von einem leichten Rückgang bzw. konstanter Inzidenz in Deutschland ausgegangen werden.

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

Geschlecht	Jahr				
	2015	2016	2017	2018	2019
männlich	2.878	2.653	2.502	2.228	2.425
weiblich	748	712	648	627	667
divers	0	0	0	0	2
Gesamt	3.626	3.365	3.150	2.855	3.094

Quelle: (79)

In Tabelle 3-7 sind die Inzidenzen für die Jahre 2015 bis 2019 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 leicht rückläufig (Verhältnis Männer zu Frauen war 2015 knapp vierfach und ist 2019 reichlich dreifach), d. h. bei seit 2015 stetig rückläufiger Inzidenz für Männer ist die Inzidenz für Frauen seit 2017 weitgehend konstant geblieben.

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

Geschlecht	Jahr				
	2015	2016	2017	2018	2019
männlich	7,1	6,52	6,12	5,43	5,91
weiblich	1,8	1,7	1,54	1,49	1,58
divers	0	0	0	0	0
Gesamt	4,41	4,08	3,8	3,43	3,72

Quelle: (80)

Da die Indikation für das Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes aus CAB und RPV) für erwachsene Patienten besteht, soll abschließend noch die Zahl der Patienten ermittelt werden, die im Jahr 2021 (das Jahr, in dem das zu bewertende Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + 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 2019 prävalenten Patienten ermitteln lässt, die 2021 maximal 17 Jahre alt sind. Mittels einer auf diese Fragestellung angepassten Abfrage in SurvStat (81) und anschließenden Beibehaltung nur der inzidenten Personen, die 2021 noch nicht das 18. Lebensjahr erreicht haben, kann die Zahl von insgesamt 233 Personen ermittelt werden, die nicht in das Indikationsgebiet gehören (dargestellt in Tabelle 3-8). Die Anzahl der vor ihrem 18. Lebensjahr bereits verstorbenen Personen mit HIV-1 Infektion wird als vernachlässigbar eingeschätzt und daher nicht berücksichtigt.

Insgesamt wird angesichts der großen Zahl prävalenter Patienten und insbesondere der Unsicherheit dieser Angabe (Unsicherheit liegt im Bereich von 12.000 Patienten) im Folgenden die Zahl von 233 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 2020 maximal 17 Jahre alt sein werden

Alters- gruppe	Diagnosejahr																
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
A00..00	7	10	10	7	5	2	7	3	6	4	6	4	2	3	4	0	1
A01..01		4	2	2	6	0	1	0	1	3	0	2	1	3	3	1	1
A02..02			2	4	1	1	2	1	3	1	2	5	0	2	1	0	1
A03..03				2	0	0	0	0	1	5	2	4	0	0	1	0	0
A04..04					0	0	2	1	2	0	1	0	0	1	0	0	1
A05..05						1	2	1	1	0	4	3	2	0	1	0	0
A06..06							0	1	2	1	2	2	2	0	1	1	0
A07..07								1	1	1	1	0	1	1	1	1	0
A08..08									0	2	1	2	1	0	1	0	0
A09..09										0	1	1	6	1	0	0	0
A10..10											1	0	1	0	1	0	0
A11..11												1	3	1	2	0	0
A12..12													2	0	0	1	1
A13..13														0	0	1	0
A14..14															2	0	0
A15..15																2	0
A16..16																	3
Summe	7	14	14	15	12	4	14	8	17	17	21	24	21	12	18	7	8

Quelle: (81)

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 im Mittel ca. 2.600 Personen mit Neuinfektionen pro Jahr und ca. 380 pro Jahr versterbenden Patienten (72) ergibt sich für diese Abschätzung eine Zunahme um ca. 2.200 Patienten pro Jahr. Da die letzten Datenerhebungen für das Jahr 2019 vorliegen und das Dossier im Jahre 2021 eingereicht wird, ist also eine Vorhersage bis 2025 erforderlich. Dabei ist zu beachten, dass bereits für die Jahre 2020 und 2021, für die bisher noch keine Angaben berichtet wurden, die Extrapolation um jeweils 2.200 Patienten eingeht. Dies führt zu den in Tabelle 3-9 dargestellten Zahlen insgesamt in Deutschland mit HIV lebender Patienten für die Jahre 2020 bis 2025.

Tabelle 3-9: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Patienten – Prognose 2020 bis 2025

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Anzahl HIV-Patienten	92.900	95.100	97.300	99.500	101.700	103.900

Quelle: eigene Berechnung

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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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)
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) Teilpopulation der Patienten ohne Umstellindikation	44.726 (42.614 – 46.779)	39.276 (37.421–41.079)
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) Teilpopulation der Patienten mit Umstellindikation	23.446 (23.338 – 25.521)	20.589 (19.616–21.533)

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. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

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 entsprechend der Indikation für das Therapieregime CAB + RPV einzuschränken. Dies gelingt über die aktuellen Angaben des RKI (72) zu den Personen, die bereits mit einer ART behandelt werden und noch spezifischer dem Anteil dieser Patienten, die sich auf einer „erfolgreichen ART“ befinden. Auf „erfolgreicher ART“ sind dabei entsprechend der Definition des RKI für diese Kenngröße alle Patienten, deren Viruslast nicht nachweisbar ist (d. h. < 50 Kopien/ml) (72).

Diese Definition stimmt insofern mit der Indikation für das das zu bewertende Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) überein, als es sich demzufolge um vorbehandelte erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion handelt, die dieses Kriterium (Viruslast < 50 Kopien/ml) erfüllen. Zusätzlich wird in der Indikationsstellung noch ausgeführt, dass die Patienten auf stabiler, „erfolgreicher ART“ kein vorheriges Therapieversagen unter NNRTI oder INI gehabt haben dürfen und dass keine aktuelle oder zurückliegende Evidenz für Resistenzen gegenüber INI oder NNRTI vorliegt.

Auf mögliche Resistenzen gegenüber Wirkstoffen der Klasse der NNRTI oder der INI und den daraus resultierenden Konsequenzen für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird nachfolgend eingegangen. Zunächst sei die Zahl der Patienten in Deutschland angegeben, die sich auf „erfolgreicher ART“ befinden. Deren aktuelle Zahl (zum Ende 2019) beträgt 74.100 Patienten (95% Konfidenzintervall 70.600 bis 77.500 Patienten) (72). Auf den Aspekt des

Anteils der Patienten mit HIV-1 in Relation zu allen HI-Virentypen wurde bereits eingegangen und erläutert, dass es nur eine geringfügige Überschätzung der Größe der Zielpopulation darstellt, wenn hier – wegen des Fehlens der Information zum HI-Virustyp in den Angaben des RKI – die Anzahl der HIV Infizierten in ihrer Gesamtheit genutzt wird.

Jedoch ist darüber hinaus auch zu diskutieren, wie groß die Anzahl der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren unter den Patienten auf „erfolgreicher ART“ ist. Diese Zahl ist jedoch ebenfalls nicht direkt aus den RKI-Angaben ableitbar. Jedoch kann berechnet werden, dass der Anteil aller Patienten auf „erfolgreicher Art“ von allen mit HIV diagnostizierten Patienten 92,7 % beträgt (72). Damit kann angenommen werden, dass die Zahl der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren auf „erfolgreicher ART“ ebenfalls ca. 92,7 % aller mit HIV diagnostizierten Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren beträgt (siehe Herleitung der Zahl der prävalenten Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren die mit HIV diagnostiziert wurden, siehe Tabelle 3-8). Daraus ergibt sich konkret für die Indikation des zu bewertenden Arzneimittels RPV (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) eine Zahl von $233 * 0,927 = 227$ Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (aufgerundet auf ganze Anzahl), die von den 74.100 Patienten auf „erfolgreicher Art“ abzuziehen wären, da sie nicht zur Zielpopulation gehören. Wie ebenfalls bereits weiter oben ausgeführt, erscheint diese Reduktion der Größe der Zielpopulation, angesichts einer Unsicherheit der Schätzung der 74.100 Patienten auf „erfolgreicher ART“ bei der Breite des 95% Konfidenzintervalls dieses Schätzwerts von 6.900 Patienten, nicht sinnvoll. Diese Reduktion wird demzufolge nicht vorgenommen und damit eine geringfügig konservative, d.h. überschätzte Angabe von 74.100 Patienten als Basis für die weiteren Herleitungsschritte der Größe der Zielpopulation herangezogen.

Nach dieser Ermittlung der Maximalgröße der Zielpopulation in Deutschland ist im folgenden Schritt zu berücksichtigen, wie viele Patienten wegen vorherigen Therapieversagens bei Behandlung mit ART der Klassen INI oder NNRTI bzw. wegen Resistenzen gegenüber diesen beiden Klassen nicht für den bestimmungsgemäßen Gebrauch des zu bewertenden Arzneimittels RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) in Frage kommen.

Bezüglich dieser beiden Kriterien (vorheriges Therapieversagen, vorliegende Evidenz für Resistenzen jeweils gegenüber den Klassen der NNRTI und INI) wird wie folgt vorgegangen: Aufgrund der Indikation handelt es sich bei den Patienten lt. Bestimmungsgemäßen Gebrauch um vorbehandelte Patienten, die sich auf stabiler individueller ART befinden und dabei virologisch supprimiert sind. Nun können diese Patienten mit INI und/oder NNRTI vorbehandelt sein – in dem Falle kann das Vorliegen beider Kriterien für diese Patienten ausgeschlossen werden: mit Sicherheit kann festgestellt werden, dass sie nicht bereits früher auf INI und/oder NNRTI therapeutisch versagt hatten und dass bei ihnen keine INI- und/oder NNRTI-Resistenz vorliegt. Dies ist darin begründet, dass diese Patienten nicht stabil virologisch supprimiert sein könnten, wenn dies der Fall wäre.

Also sind im Folgenden die Patienten weiter zu betrachten, die bisher nicht mit INI und/oder NNRTI behandelt worden sind. Diese Patienten könnten per se kein zurückliegendes Therapieversagen auf INI und/oder NNRTI gehabt haben (da sie keine ART dieser Klassen erhalten hatten). Jedoch könnten bei diesen Patienten HI-Viren mit einer INI- und/oder NNRTI-

Resistenz vorkommen, nämlich genau in den Fällen, in denen sich diese Patienten mit solchen Viren infiziert hatten. In dem Falle spricht man von einer sogenannten „übertragenen Resistenz“ (*transmitted drug resistance*, TDR). Eine „erworbene Resistenz“ (*acquired drug resistance*, ADR) kann für diese Patientengruppe ausgeschlossen werden, da sie nach der Definition bisher ja keine INI und/oder NNRTI erhalten haben.

Nun umfasst die Vereinigungsmenge dieser zwei disjunkten Patiententeilpopulationen (INI-/NNRTI Vorbehandelte vs. anderweitig Vorbehandelte) die gesamte Zielpopulation. Daher ist es für die Ermittlung der Zahl der Patienten, die nicht für einen bestimmungsgemäßen Gebrauch mit dem zu bewertenden Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) in Frage kommen, ausreichend und zielführend, den Anteil derer zu ermitteln und von der maximalen Zielpopulation abzuziehen, bei denen übertragene Resistenzen gegenüber INI und/oder NNRTI vorliegen.

Tabelle 3-11: Überblick über in die Berechnung einbezogenen Angaben zum Anteil der Patienten mit übertragenen INI- oder NNRTI-Resistenzen

Quelle	Anteil übertragener INI-Resistenzen	Anteil übertragener NNRTI-Resistenzen
Schmidt 2014 (82)	0 %	3 % 95%-KI: 2 – 4 %
Machnowska 2019 (83) Meixenberger 2019 (84) RKI 2019 (85)	0 % (in den drei Quellen nicht analysiert)	7,8 % 95%-KI: 6,8 – 8,8 %
Casadella 2015 (86)	0 %	k.A.
Zoufaly 2017 (87)	0,3 % 95%-KI: 0,02 % – 2 %	k.A.
Armenia 2019 (88)	0,18 % 95%-KI: 0,05 % – 0,6 %	k.A.
Rossetti 2019 (89)	0 %	ca. 4 %*

KI – Konfidenzintervall

* - aus Grafik abgelesener Wert

Aus diesen Angaben wird eine generell sehr niedrige Prävalenz übertragener INI-Resistenzen für Deutschland abgeleitet (siehe Tabelle 3-11). Es ist dabei auch zu beachten, inwieweit es sich bei den Zählungen in den zitierten Studien um INI-Resistenzen handelt, die tatsächlich zu einer klinisch relevanten Herabsetzung der der Empfindlichkeit gegenüber INI führen. Es wird bspw. auch berichtet, dass es sich dabei lediglich um Polymorphismen handelt, die auch bereits aus der Zeit vor der Verfügbarkeit des ersten INI bekannt waren und seitdem zahlenmäßig nicht angestiegen sind (90). Letztere erfüllen von daher nicht die Voraussetzung, als eine übertragene Arzneimittelresistenz gezählt werden zu können.

Aus den beiden Angaben in (87, 88) wird hier ein Wert von 0,2 % für das Auftreten übertragener INI-Resistenzen als plausibelste Schätzung angesetzt. Dieser Wert entspricht dem aufgerundeten Schätzwert aus der deutlich größeren Studie von Armenia 2019 (Patientenpopulation 1.695 Patienten, davon drei Patienten mit bestätigter übertragener INI-Resistenz identifiziert). Der in der kleineren Studie von Zoufaly_2017 (n = 303 Patienten, davon ein Patient mit übertragener INI-Resistenz identifiziert) ermittelte Schätzwert liegt nur geringfügig darüber. Daher ist 0,2 % ein plausibler Wert der Zusammenschau der vorhandenen Angaben.

Hinsichtlich der NNRTI-Resistenzen erscheint die Angabe aus (83) als belastbarste Angabe, da sie die aktuelle Auswertung der deutschen HIV-1 Seroconverter-Studie ist. Die in (83) für NNRTI-Resistenzen angegebenen Daten sind identisch zu den Publikation (84, 85). In (83) wird auch der zeitliche Trend der übertragenen NNRTI-Mutationen untersucht und kein statistisch signifikanter Trend von 1996 bis 2017 festgestellt, was die Evidenz der aktuellen Angabe für die Jahre 2013 bis 2017 weiter unterstützt. Insofern kann der Wert von 7,8 % für übertragene NNRTI-Resistenzen hier herangezogen werden (siehe Tabelle 3-11).

Zusammenfassend wird wegen möglicher übertragener INI- und/oder NNRTI-Resistenzen davon ausgegangen, dass diese unabhängig auftreten können und daher die Addition beider relativer Häufigkeiten sinnvoll ist. Insgesamt wird für die Herleitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet von 8 % der Patienten der maximalen Zielpopulation ausgegangen, die wegen Resistenzen nicht für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) in Frage kommen. Daraus resultiert eine Zielpopulation von 68.172 Patienten (95 % Konfidenzintervall 64.925 – 71.300).

Im nächsten Schritt muss die Aufteilung in die beiden Teilpopulationen (Patienten mit bzw. ohne Indikation zur Umstellung ihrer erfolgreichen ART) diskutiert und quantifiziert werden. Diese Aufteilung ist erforderlich, 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 (24). Der G-BA hat dafür die medizinischen Umstellgründe Therapieversagen (aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehende Resistenzbildung oder Nebenwirkungen) benannt.

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 das zu bewertende Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV), möglich erscheinen lassen. Diese zusätzlichen Gründe sind u.a. „Verhütung von Langzeittoxizität“, „Vermeidung von Arzneimittelwechselwirkungen“, „geplante Schwangerschaft“ oder „Vereinfachung“ und damit Gründe, die im Interesse der Gesundheit und Lebensqualität des Patienten einen „prophylaktischen“ Wechsel der ART möglich und sogar empfehlenswert erscheinen lassen (22). Auch die aktuelle Deutsch-Österreichische Leitlinie nennt mehrere Gründe, weshalb es notwendig werden kann, eine effektive Therapie zu ändern – auch wenn keine Nebenwirkungen vorliegen (19).

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 in zurückliegenden Beschlüssen zu antiretroviralen Kombinationstherapien die Praxisrelevanz der Unterteilung in Frage gestellt und schließlich die Gruppen hinsichtlich der Zusatznutzenbewertung wieder zusammengefasst. Auch in der finalen Niederschrift zur Beratung hat der G-BA es als fraglich dargestellt, ob in der klinischen Praxis eine Therapieumstellung für Patienten vorgenommen wird, die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen. Dessen ungeachtet wird hier der Festlegung der zVT des G-BA bezüglich des Grundes für den Therapiewechsel 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. 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 das Therapieregime CAB + RPV umfasst sind (es handelt sich lt. Indikation um stabil virologisch supprimierte Patienten) und daher die Raten der Patienten, die ihre (initiale) ART wegen Therapieversagen/Resistenz wechseln, für diese Herleitung zunächst von dem Anteil der insgesamt wechselnden Patienten abzuziehen sind. Dazu wird der Anteil der wegen Therapieversagen/Resistenz ihre Therapie wechselnden Patienten zunächst umgerechnet auf die jeweils gesamte Studienpopulation der jeweiligen Erhebung. Der resultierende Anteil der Patienten, die aus anderen Gründen als wegen Therapieversagen/Resistenz gewechselt haben, bildet somit den Schätzwert für die mit medizinischer Umstellungsindikation wechselnden Patienten; deren Komplementmenge bildet den Anteil der prinzipiell für eine Umstellung (dann

aber ohne medizinische Umstellindikation) in Frage kommenden Patienten (siehe Tabelle 3-12).

Um für die Ermittlung eine belastbare und repräsentative Basis zu bekommen, wurde ausgehend von Arbeiten, die in zwei früheren Nutzendossiers von ViiV Healthcare berichtet wurden (84, 91, 92) nach aktuelleren bzw. bisher nicht identifizierten Publikationen gesucht (unsystematische Suche). Daraus ergab sich eine neue Arbeit (93), die mit in den Überblick in Tabelle 3-12 aufgenommen wurde

Die relevanten Ergebnisse der 7 eingeschlossenen Arbeiten werden im Folgenden in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Überblick über in die Berechnung einbezogenen Angaben zum Anteil der Patienten mit Umstellindikation im Anwendungsgebiet A

Quelle	Kohorte Stichprobenumfang N	Zeitraum der Erhebung	Anteil mit Therapie umstellung	Anteil Umstellung wegen Therapie- versagen / Resistenz	Anteil Teilpopu- lation MIT Umstell- indikation im AWG A	Anteil Teilpopu- lation OHNE Umstell- indikation im AWG A
Di Biagio 2016 (94)	ICONA N = 4.052	2008 bis 2014	26 %	k.A.	k.A.	k.A.
Ciccioni 2009 (95)	ICONA N = 1.189	2003 bis 2007	41,2 %	3,4 %	39,8 %	60,2 %
Elzi 2010 (96)	Swiss HIV Cohort N = 1.318	2005 bis 2008*	29,7 %	5,9 %	27,9 %	72,1 %
Mocroft 2005 (97)	Euro-SIDA N = 1.198	1999 bis 2004	36 %	7,7 %	33,2 %	66,8 %
Vo 2008 (98)	Swiss HIV Cohort N = 634	2004 bis 2005*	44,3 %	5,5 %	41,9 %	58,1 %
Yuan 2006 ^{&} (99)	US HIV Cohort N = 3.414	1996 bis 2003	39,3 %	7,5 %	36,4 %	63,6 %
Lewis 2017 (93)	UK HIV- Zentren N = 1.949	2012 Bis 2015	28,0 %	3,0 %	27,1 %	72,9 %
Mittelwerte			34,9 %	5,5 %	34,4 %	65,6 %

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 an der gesamten Zielpopulation von ca. 30 – 40 %. Dies entspricht einem Anteil von Patienten ohne Umstellindikation von 60 – 70 %. Darüber hinaus wird in der Arbeit von Helleberg et al. aus dem Jahr 2013 (100), 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 3-12 abgeleitet ist – noch nicht bereinigt, so dass die Angabe für den Vergleich zu Tabelle 3-12 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 vom G-BA diskutierten Praxisrelevanz dieser Aufteilung insgesamt – 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: 66 %**
- **Anteil der Patienten mit Umstellindikation: 34 %**

Daraus ergeben sich nun die Patientenzahlen in den beiden relevanten Teilpopulationen, wiederum basierend auf der gesamten Zielpopulation im Anwendungsgebiet A von 68.172 Patienten (95 % Konfidenzintervall 64.925 – 71.300):

- **Anzahl der Patienten ohne Umstellindikation: 44.726 (42.614 – 46.779)**
- **Anzahl der Patienten mit Umstellindikation: 23.446 (23.338 – 25.521)**

(Anmerkung: Wegen durchgehend vorgenommener Aufrundung auf die nächste ganze Patientenzahl für jede der Angaben (Anzahl und deren 95% Konfidenzintervallgrenzen), kann es zu geringfügigen Abweichungen in der Summation der beiden Teilpopulationen mit bzw. ohne Umstellungsindikation von der Größe der gesamten Zielpopulation kommen.)

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 (101) und die Angaben zur Anzahl der in der GKV

versicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) (102) 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 das zu bewertende Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) erforderlich.

Die Bevölkerung Deutschlands wird mit 83.190.556 Personen angegeben (Stand 30.09.2020 (101)). Die Anzahl der GKV-Versicherten inkl. mitversicherter Angehöriger beläuft sich per aktueller Angabe (Stand Juli 2020) auf 73.053.000 Personen (102). Es ist damit von einem Anteil von 87,81 % 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: 59.865 (57.037 - 62.611)

➤ **davon Patienten ohne Umstellindikation: 39.276 (37.421 – 41.079)**

➤ **davon Patienten mit Umstellindikation: 20.589 (19.616 – 21.533)**

Anmerkung: Wegen durchgehend vorgenommener Aufrundung auf die nächste ganze Patientenzahl für jede der Angaben (Anzahl und deren 95% Konfidenzintervallgrenzen), kann es zu geringfügigen Abweichungen in der Summation der beiden Teilpopulationen mit bzw. ohne Umstellungsindikation von der Größe der gesamten Zielpopulation kommen.

Die Berechnungen sind wie gefordert zusätzlich in einer Excel-Datei dargestellt (103).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Teilpopulation ohne medizinische Umstellindikation	Anhaltspunkt für nicht- quantifizierbaren Zusatznutzen	39.276 (37.421–41.079)
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Teilpopulation mit medizinischer Umstellindikation	Anhaltspunkt für nicht- quantifizierbaren Zusatznutzen	20.589 (19.616–21.533)

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

Die Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen in der GKV (siehe Tabelle 3-13) ist sowohl für das gesamte Anwendungsgebiet A des zu bewertenden Arzneimittels RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV), als auch für die beiden zu betrachtenden Teilpopulationen innerhalb des Anwendungsgebietes (Patienten mit bzw. ohne medizinische 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

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* 2018/19. 2019.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Pezzotti, P, Phillips, AN, Dorrucchi, M, Lepri, AC, Galai, N, Vlahov, D, et al. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. HIV Italian Seroconversion Study Group. *BMJ*. 1996;313(7057):583-6.
8. 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.
9. Center of Disease Control and Prevention. 2014. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection; Abrufbar unter: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm?s_cid=rr6303a1_e#Tab [Zugriff am: 14.07.2020].
10. Deeks, SG, Tracy, R, Douek, DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*. 2013;39(4):633-45.
11. Hunt, PW, Lee, SA, Siedner, MJ. Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection. *J Infect Dis*. 2016;214 Suppl 2:S44-50.
12. 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.
13. 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.
14. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2017. *Epidemiologisches Bulletin*. 2018;47.
15. 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.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Österreichische AIDS-Gesellschaft. 2020. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, Version 9 vom 03.09.2020.; Abrufbar unter: <https://dignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-1-infektion> [Zugriff am: 19.10.2020].
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: 17.04.2019].
21. Ecke J. 2017. HIV-Zyklus Therapiemöglichkeiten; Abrufbar unter: http://www.naturstudiendesign.de/bilder/Medizin/10_Immunologie/HIV_Zyklus_2.htm [Zugriff am: 07.02.2019].
22. European AIDS Clinical Society. 2019. Guidelines Version 10.0; Abrufbar unter: https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0_final_2_2.pdf [Zugriff am: 14.07.2020].
23. European Medicines Agency. EPAR Rekambys - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2021.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-186. Cabotegravir/Rilpivirin zur Behandlung der HIV-1 Infektion. 2020.
25. 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.
26. 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.
27. de Oliveira 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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).

32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Tang, MW, Shafer, RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs*. 2012;72(9):e1-25.
36. Teva B.V. 2019. 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: 14.07.2020].
37. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2019. Fachinformation zu Viramune®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002647> [Zugriff am: 14.07.2020].
38. MSD Sharp & Dohme GmbH. 2019. Fachinformation zu Pifeltro®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022275> [Zugriff am: 23.10.2020].
39. Janssen-Cilag International NV. 2019. Fachinformation zu Intelence®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014536> [Zugriff am: 14.07.2020].
40. European Medicines Agency. EPAR Vocabria - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020.
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. 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.
43. 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.
44. Gilead Sciences Limited International. 2019. Fachinformation zu Stribild®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014689> [Zugriff am: 14.07.2020].
45. Saladini, F, Giannini, A, Boccuto, A, Dragoni, F, Appendino, A, Albanesi, E, et al. Comparable In Vitro Activities of Second-Generation HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) on HIV-1 Clinical Isolates with INSTI Resistance Mutations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;64(1).
46. Yang, LL, Li, Q, Zhou, LB, Chen, SQ. Meta-analysis and systematic review of the efficacy and resistance for human immunodeficiency virus type 1 integrase strand transfer inhibitors. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(5):547-55.
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: 17.04.2019].
48. Lopes, S, O'Day, K, Van Stiphout, J, Punekar, Y, Radford, M, Scarlet Haas, J. Prescription Patterns of Comedication and Potential for Drug-Drug Interactions With Antiretroviral Therapy (ART) in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Patients in a

Retrospective Claims Database in Germany: Implications for Adequate HIV Treatment Selection. HIV Drug Therapy Glasgow; 28. - 31.10.2018; Glasgow, UK.2018.

49. Hatcher A.M., Smout E.M., Turan J.M., Christofides N., Stockl H. Intimate partner violence and engagement in HIV care and treatment among women: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2015;29(16):2183-94.

50. Miners A., Phillips A., Kreif N., et al. Health-related quality-of-life of people with HIV in the era of combination antiretroviral treatment: a cross-sectional comparison with the general population. *Lancet HIV*. 2011;12(1):22-30.

51. Do A.N., Rosenberg E.S., Sullivan P.S., et al. Excess burden of depression among HIV-infected persons receiving medical care in the United States: data from the Medical Monitoring Project and the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *PLoS One*. 2014;9(3):e92842.

52. Dudina V.I., Judina D.I., King E.J. Fears about antiretroviral therapy among users of the internet forum for people living with HIV/AIDS in Russia. *AIDS Care*. 2017;29(2):268-70.

53. Safren S.A., Mayer K.H., Ou S.S., et al. Adherence to early antiretroviral therapy: results from HPTN 052, a phase III, multinational randomized trial of ART to prevent HIV-1 sexual transmission in serodiscordant couples. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2015;69(2):234-40.

54. Kalichman S.C., M.O., K. HIV-related stress and life chaos mediate the association between poverty and medication adherence among people living with HIV/AIDS. *Journal of clinical psychology in medical settings*. 2016;23(4):420-30.

55. Basavaraj K.H., Navya M.A., Rashmi R. Quality of life in HIV/AIDS. *Indian J Sex Transm Dis*. 2010;31(2):75-80.

56. Kemnitz R., Kuehl T.C., Hochstatter K.R., et al. Manifestations of HIV stigma and their impact on retention in care for people transitioning from prisons to communities. *Health & justice*. 2017;5(1):7.

57. Turan B., Rogers A.J., Rice W.S., et al. Association between perceived discrimination in healthcare settings and HIV medication adherence: mediating psychosocial mechanisms. *AIDS and behavior*. 2017;21(12):3431-9.

58. Holloway I.W., Tan D., Dunlap S.L., Palmer L., Beougher S., Cederbaum J.A. Network support, technology use, depression, and ART adherence among HIV-positive MSM of color. *AIDS care*. 2017;29(9):1153-61.

59. De los Rios, P, Okoli, C, Punekar, Y, Allan, B, et.al. Prevalence, determinants, and impact of suboptimal adherence to HIV medication in 25 countries. *Preventive Medicine*. 2020;139(106182):1-8.

60. De los Rios, P, Okoli, C, Young, B, Allan, B, et.al. Treatment aspirations and attitudes towards innovative medications among people living with HIV in 25 countries. *Population Medicine*. 2020(2):1-13.

61. Parienti, JJ, Barrail-Tran, A, Duval, X, Nembot, G, Descamps, D, Vigan, M, et al. Adherence profiles and therapeutic responses of treatment-naïve HIV-infected patients starting boosted atazanavir-based therapy in the ANRS 134-COPHAR 3 trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(5):2265-71.

62. Shubber, Z, Mills, EJ, Nachega, JB, Vreeman, R, Freitas, M, Bock, P, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002183.

63. Clark, L, Chitra, K, Noone, J, et.al. Medical needs for alternatives to daily oral HIV treatments in western europe. *BHIVA Annual Conference 2020; 22–24 November 2020 (planned); Harrogate2020*.

64. Akinwunmi, B, Buchenberger, D, Scherzer, J, Bode, M, Rizzini, P, Vecchio, F, et al. Factors associated with interest in a long-acting HIV regimen: perspectives of people living with HIV and physicians in western Europe. *HIV Drug Therapy Glasgow*; Virtual 2020.
65. Murray, M, Antela, A, Mills, A, Huang, J, Jager, H, Bernal, E, et al. Patient-Reported Outcomes in ATLAS and FLAIR Participants on Long-Acting Regimens of Cabotegravir and Rilpivirine Over 48 Weeks. *AIDS Behav.* 2020.
66. Overton, E. Monthly long-acting cabotegravir and rilpivirine is non-inferior to oral ART as maintenance therapy for HIV-1 infection: Week 48 pooled analysis from the Phase 3 ATLAS and FLAIR studies (Poster abstract MOPEB257). 10th International AIDS Society Conference on HIV Science; Mexico City 2019.
67. Chounta, V, Bernal, E, Lombaard, J, Katner, H, Walmsley, S, Griffith, S, et al. Patient-Reported Outcome on Long-Acting Cabotegravir + Rilpivirine as Maintenance Therapy: FLAIR 96-Week Results. *ID Week 2020*; virtual (online)2020.
68. Woodcock, A, Bradley, C. Validation of the revised 10-item HIV Treatment Satisfaction Questionnaire status version and new change version. *Value Health.* 2006;9(5):320-33.
69. Chevat, C, Viala-Danten, M, Dias-Barbosa, C, Nguyen, VH. Development and psychometric validation of a self-administered questionnaire assessing the acceptance of influenza vaccination: the Vaccinees' Perception of Injection (VAPI) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:21.
70. Lambert, J, Chekroun, M, Gilet, H, Acquadro, C, Arnould, B. Assessing patients' acceptance of their medication to reveal unmet needs: results from a large multi-diseases study using a patient online community. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):134.
71. Marant, C, Longin, J, Gauchoux, R, Arnould, B, Spizak, C, Marrel, A, et al. Long-term treatment acceptance: what is it, and how can it be assessed? *Patient.* 2012;5(4):239-49.
72. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2019. *Epidemiologisches Bulletin.* 2020;48.
73. Robert Koch-Institut (RKI). 2020. *SurvStat@RKI 2.0*; Abrufbar unter: <https://survstat.rki.de> [Zugriff am: 04.11.2020].
74. Robert Koch-Institut (RKI). *SurvStat@RKI 2.0*, Abfrage Virustyp - alle Daten bis inkl. 2019. 2020.
75. 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.
76. 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.
77. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2018. *Epidemiologisches Bulletin.* 2019;46.
78. Robert Koch-Institut (RKI). *Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016*, Kapitel 6.21 HIV-Infektion. 2017:111-6.
79. Robert Koch-Institut (RKI). *SurvStat@RKI 2.0*, Abfrage Anzahl inzidenter Patienten nach Geschlecht. 2020.
80. Robert Koch-Institut (RKI). *SurvStat@RKI 2.0*, Abfrage Inzidenz nach Geschlecht. 2020.
81. Robert Koch-Institut (RKI). *SurvStat@RKI 2.0*, Abfrage Anzahl der Patienten, die im Jahr 2021 maximal 17 Jahre alt sind. 2020.

82. Schmidt, D, Kollan, C, Fatkenheuer, G, Schulter, E, Stellbrink, HJ, Noah, C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. PLoS One. 2014;9(8):e104474.
83. Machnowska, P, Meixenberger, K, Schmidt, D, Jessen, H, Hillenbrand, H, Gunsenheimer-Bartmeyer, B, et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. PLoS One. 2019;14(1):e0209605.
84. Meixenberger, K. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. AREVIR-Meeting; 04.05.2019; Köln2019.
85. Robert Koch-Institut (RKI). HIV-Studien und HIV-Projekte am Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin. 2019;49.
86. Casadella, M, van Ham, PM, Noguera-Julian, M, van Kessel, A, Pou, C, Hofstra, LM, et al. Primary resistance to integrase strand-transfer inhibitors in Europe. J Antimicrob Chemother. 2015;70(10):2885-8.
87. Zoufaly, A, Kraft, C, Schmidbauer, C, Puchhammer-Stoeckl, E. Prevalence of integrase inhibitor resistance mutations in Austrian patients recently diagnosed with HIV from 2008 to 2013. Infection. 2017;45(2):165-70.
88. Armenia, D, Gori, C, Bertoli, A, Borghi, V, Latini, A, et.al. Integrase Inhibitor Resistance Dynamics from 2007 to 2017 in Italian Clinical isolates (PO-535). 26th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2019 (CROI 2019); 4.-7.03.2019 2019.
89. Rossetti, B, Fabbiani, M, Di Carlo, D, Incardona, F, Abecasis, A, et.al. Prevalence of InSTI resistance and effectiveness of InSTI-based regimens in HIV-infected patients: results from a European cohort study (EACS 2019 - PS5/5). 17th European AIDS Conference; 6. bis 9. November Basel 2019.
90. Hauser A. Trends for transmitted drug resistance and prevalence of non-B subtypes in recent infections - results from the national molecular surveillance, Germany, 2013-2016. 15th European Meeting on HIV & Hepatitis 2017.
91. ViiV Healthcare. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca), Modul 3A. 2018.
92. ViiV Healthcare. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dolutegravir/Lamivudin (Dovato), Modul 3A. 2019.
93. Lewis, JM, Smith, C, Torkington, A, Davies, C, Ahmad, S, Tomkins, A, et al. Real-world persistence with antiretroviral therapy for HIV in the United Kingdom: A multicentre retrospective cohort study. J Infect. 2017;74(4):401-7.
94. 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.
95. Cicconi, P, Cozzi-Lepri, A, Castagna, A, Treccarichi, 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-naïve patients. HIV Med. 2010;11(2):104-13.
96. 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.
97. 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.

98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Destatis. 2021. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 30.06.2020; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Zugriff am: 03.03.2021].
102. BMG. 2020. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF10 Bund_Juli 2020; Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf [Zugriff am: 03.03.2021].
103. ViiV Healthcare. Berechnung Patientenzahl im Anwendungsgebiet (Excel-Datei). 2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	Intramuskuläre Injektion im 2-Monats Intervall	6	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin				

Vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	Intramuskuläre Injektion im 2-Monats Intervall	6	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Das zu bewertende Arzneimittel RPV LA wird im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV eingesetzt. Dieses besteht insgesamt aus drei Phasen (sowie ggfs. einer oralen *Bridging-Phase*), die im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs empfohlen werden (1).

Für die Darstellung der Kosten von RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) sowie der zVT wird im vorliegenden Dossier lediglich die Erhaltungstherapie dargestellt, da es sich bei HIV um eine lebenslange Erkrankung handelt und insofern das Einleitungsjahr zu vernachlässigen ist. Für antiretroviral vorbehandelte Patienten mit und ohne Umstellungsindikation legt der G-BA eine zVT bestehend aus einer individuellen ART unter

Berücksichtigung der patientenindividuellen Umstände fest. Somit umfasst die zVT eine Vielzahl an verschiedenen, möglichen Kombinationstherapien. Daher kann hierzu keine konkrete Therapie beschrieben werden. Zur Darstellung der Kosten werden im vorliegenden Dossier insofern – entsprechend der Vorgehensweise des G-BA in bisher durchgeführten Nutzenbewertungen im betreffenden Indikationsgebiet (2) – beispielhaft ein kostengünstiges (Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil) und ein kostenintensives (Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin) Regime herangezogen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	Intramuskuläre Injektion im 2-Monats Intervall	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin			

Vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	Intramuskuläre Injektion im 2-Monats Intervall	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	6	Cabotegravir: 600 mg (alle 2 Monate 600 mg Cabotegravir intramuskuläre Injektion) Rilpivirin: 900 mg (alle 2 Monate 900 mg Rilpivirin intramuskuläre Injektion)	Cabotegravir: 600 mg * 6 = 3,6 g pro Jahr Rilpivirin: 900 mg * 6 = 5,4 g pro Jahr

Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	365	<p>Nevirapin: 400 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Nevirapin)</p> <p>Emtricitabin/Tenofovirdi-soproxil: 245 mg/200 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 245 mg Tenofovirdisoproxil/200 mg Emtricitabin)</p> <p>Nevirapin: 200 mg * 2 * 365 = 146 g pro Jahr DDD: 0,4 g O</p> <p>Emtricitabin/Tenofovirdi-soproxil: 245 mg/200 mg * 365 = 89,43 g/ 73 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)</p>
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin			<p>Maraviroc: 600 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 300 mg Maraviroc)</p> <p>Abacavir: 600 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 300 mg Abacavir)</p> <p>Emtricitabin: 200 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin)</p> <p>Maraviroc: 300 mg * 2 * 365 = 219 g pro Jahr DDD: 0,6 g O</p> <p>Abacavir: 300 mg * 2 * 365 = 219 g pro Jahr DDD: 0,6 g O</p> <p>Emtricitabin: 200 mg * 365 = 73 g pro Jahr DDD: 0,2 g O</p>

Vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historische dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	6	Cabotegravir: 600 mg (alle 2 Monate 600 mg Cabotegravir intramuskuläre Injektion) Rilpivirin: 900 mg (alle 2 Monate 900 mg Rilpivirin intramuskuläre Injektion)	Cabotegravir: 600 mg * 6 = 3,6 g pro Jahr Rilpivirin: 900 mg * 6 = 5,4 g pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	365	Nevirapin: 400 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Nevirapin) Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil: 245 mg/200 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 245 mg Tenofoviridisoproxil/200 mg Emtricitabin)	Nevirapin: 200 mg * 2 * 365 = 146 g pro Jahr DDD: 0,4 g O Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil: 245 mg/200 mg * 365 = 89,43 g/ 73 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)

Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin			Maraviroc: 600 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 300 mg Maraviroc) Abacavir: 600 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 300 mg Abacavir) Emtricitabin: 200 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Emtricitabin)	Maraviroc: 300 mg * 2 * 365 = 219 g pro Jahr DDD: 0,6 g O Abacavir: 300 mg * 2 * 365 = 219 g pro Jahr DDD: 0,6 g O Emtricitabin: 200 mg * 365 = 73 g pro Jahr DDD: 0,2 g O
---	--	--	---	--

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 zum Behandlungsmodus und Verbrauch wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 3-7). Die Angaben zu den Defined Daily Dosis (DDD) wurde der amtlichen Auflistung des WiDO (Wissenschaftliches Institut der der AOK) entnommen (8).

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation		
Zu bewertendes Arzneimittel		
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Cabotegravir (Vocabria): 1.408,12 Rilpivirin (Rekambys®): 782,91	Cabotegravir (Vocabria): 1.329,00 Rilpivirin (Rekambys®): 738,40
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Nevirapin: 266,99 Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil: 306,40 ¹	Nevirapin: 252,48 Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil: 304,63 ¹
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin	Maraviroc: 1.073,06 Abacavir: 1.107,09 Emtricitabin: 302,47	Maraviroc: 1.012,49 Abacavir: 1.053,31 Emtricitabin: 284,56

Vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation		
Zu bewertendes Arzneimittel		
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Cabotegravir (Vocabria): 1.408,12	Cabotegravir (Vocabria): 1.329,00
	Rilpivirin (Rekambys®): 782,91	Rilpivirin (Rekambys®): 738,40
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Nevirapin: 266,99	Nevirapin: 252,48
	Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil: 306,40 ¹	Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil: 304,63 ¹
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin	Maraviroc: 1.073,06	Maraviroc: 1.012,49
	Abacavir: 1.107,09	Abacavir: 1.053,31
	Emtricitabin: 302,47	Emtricitabin: 284,56
¹ : Festbetrag (Stufe III)		

Quelle: (9)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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: 15.03.2021).

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

- Apothekenabgabepreis: 782,91€
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1: 1,77 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1: 42,74 €

Daraus ergeben sich Kosten in Höhe von 738,40 € 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Nevirapin: Leberfunktions-tests (Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Aminotransferasen)	Nevirapin: 1 x pro Quartal in der Erhaltungstherapie	Nevirapin: 4
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin		-	-	-

Vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation				
Zu bewertendes Arzneimittel				
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	Keine	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Nevirapin: Leberfunktions-tests (Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Aminotransferasen)	Nevirapin: 1 x pro Quartal in der Erhaltungstherapie	Nevirapin: 4
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin		-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Fachinformationen zu Maraviroc, Abacavir und Nevirapin geben zusätzliche Untersuchungen vor (5-7). Für Maraviroc muss vor Beginn der Therapie nachgewiesen werden, dass ausschließlich CCR5-tropes-HIV-1 vorliegt (EBM-Ziffer: 32821). Für Abacavir sollte jeder Patient vor Beginn der Therapie auf das Vorhandensein des HLA-B*5701 Allel untersucht werden. Für Nevirapin werden Untersuchungen zur klinischen Chemie

einschließlich Lebefunktionstests vor sowie während der Therapie vorgegeben (EBM-Ziffern: 32069, 32070). Die identifizierten, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Maraviroc und Abacavir werden im vorliegenden Dossier jedoch aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt:

- Die angezeigten Untersuchungen zu Maraviroc sowie Abacavir gelten nur vor Beginn der Therapie. Da es sich jedoch bei der HIV-Infektion um eine lebenslange Erkrankung handelt und insofern diese Leistungen in den Erhaltungsjahren der Therapie entfallen, sind diese zu vernachlässigen.

Für Nevirapin werden lediglich die zusätzlich notwendigen Leistungen in der Erhaltungstherapie berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST) (EBM 32069)	0,25
Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT) (EBM 32070)	0,25

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

Die Bestimmung der AST erfolgt nach EBM-Ziffer 32069 und wird mit je 0,25 € vergütet, die Bestimmung der ALT nach EBM-Ziffer 32070 und wird ebenfalls mit je 0,25 € vergütet (10). Die Bestimmung von AST und ALT soll in der Erhaltungstherapie einmal pro Quartal erfolgen. Somit ergeben sich Kosten in Höhe von je 1,00 € und insgesamt 2 € pro Jahr.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	Keine	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion	Nevirapin: Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST)	4 x 0,25 = 1
		Nevirapin: Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT)	4 x 0,25 = 1
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin		-	-

Vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation			
Zu bewertendes Arzneimittel			
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	Keine	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion	Nevirapin: Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase (AST)	4 x 0,25 = 1
		Nevirapin: Bestimmung der Alanin-Aminotransferase (ALT)	4 x 0,25 = 1
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin		-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation					
Zu bewertendes Arzneimittel					
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	12.404,40	-	-	12.404,40
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion	5.242,25	2	-	5.244,25
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin		20.052,54	-		20.052,54

Vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation					
Zu bewertendes Arzneimittel					
RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml) und für die keine aktuelle oder zurückliegende Evidenz für virale Resistenz gegenüber der Klassen NNRTI oder INI und kein früheres Therapieversagen unter Substanzen der Klassen NNRTI oder INI vorliegen	12.404,40	-	-	12.404,40
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion	5.242,25	2	-	5.244,25
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin		20.052,54	-		20.052,54

Quelle: (9)

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die GKV des zu bewertenden Arzneimittels sowie den ausgewählten, repräsentativen zweckmäßigen Vergleichstherapien ergeben sich aus den Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der entsprechenden Packungsgrößen, Wirkstärken, Behandlungsmodi und empfohlenen Tagesdosen (9).

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 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels 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 ATLAS und FLAIR brachen maximal 4 % der mit dem Therapieregime CAB + RPV behandelten Patienten die Therapie vorzeitig wegen unerwünschter Ereignisse ab, in der Studie ATLAS-2M war dies bei maximal 3 % aller Patienten der Fall. Da sich diese Rate aber aus der speziellen Studiensituation ableitet, ist die Verwendbarkeit dieses Wertes für die tägliche Praxis fraglich.

Bei der Herleitung der Patienten in der Zielpopulation wurde bereits ein Anteil an übertragenen INI- und NNRTI-Resistenzen berücksichtigt und abgezogen. Weitere vorliegende Einschränkungen aufgrund der individuellen Vorgeschichte der Patienten können die maximale Patientenanzahl im Versorgungsgeschehen möglicherweise weiter einschränken. Eine Kontraindikation für die Anwendung des Arzneimittels RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) ist gemäß Fachinformation das Vorliegen einer Überempfindlichkeit gegenüber Cabotegravir, Rilpivirin oder gegenüber einem der Hilfsstoffe. Außerdem ist das Arzneimittel RPV LA (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) bei gleichzeitiger Einnahme von Rifampicin, Rifapentin, Rifabutin, Carbamazepin, Oxcarbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Dexamethason (bei mehr als einer Einzeldosis) und Johanniskraut kontraindiziert (1, 11).

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.

Für die Kalkulation der Jahrestherapiekosten ergeben sich auf Basis der zuvor aufgeführten Angaben keine Änderungen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer-Fischer Datenbank (Stand des Datensatzes: 15.03.2021) entnommen. Angaben zur Dosierung stammen aus den entsprechenden Fachinformationen. Für die DDD-Angaben wurde die amtliche Fassung des ATC-Index des WIdO im Jahr 2020 verwendet. Die ermittelten Jahrestherapiekosten 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 0 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 Rekambys - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir/Lamivudin. 2020.
3. Gilead Sciences Limited International. 2019. Fachinformation zu Emtriva® 200 mg Hartkapseln; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008147> [Zugriff am: 22.07.2020].
4. Gilead Sciences Limited International. 2020. Truvada® 200 mg/245 mg Filmtabletten; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008817> [Zugriff am: 22.07.2020].
5. Hormosan Pharma GmbH. 2019. Fachinformation zu Nevirapin-Hormosan 200 mg Tabletten; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014606> [Zugriff am: 22.07.2020].
6. ViiV Healthcare. 2020. Fachinformation zu Ziagen 300 mg Filmtabletten; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006283> [Zugriff am: 22.07.2020].
7. ViiV Healthcare GmbH. 2020. Fachinformation zu Maraviroc; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010596> [Zugriff am: 22.07.2020].
8. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. 2020.
9. ViiV Healthcare. Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zVT in Microsoft Excel 2021.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2021. Online-Version des EBM; Abrufbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am: 07.01.2021].
11. European Medicines Agency. EPAR Vocabria - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Das von der Zulassung umfasste Therapieregime CAB + RPV mit monatlicher Injektion wird nicht in Verkehr gebracht und wird daher hier nicht dargestellt.

Rekambys Injektion

Anwendungsgebiete

REKAMBYSS wird, in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion, für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) oder Integrase-Inhibitoren (INI) aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt verschrieben werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist. Jede Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden.

Vor dem Beginn der Behandlung mit REKAMBYSS sollte das medizinische Fachpersonal sorgfältig Patienten auswählen, die mit dem erforderlichen Injektionsschema einverstanden sind, und die Patienten über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Termine zur Anwendung des Arzneimittels aufklären, um die Virussuppression aufrechtzuerhalten und das Risiko eines viralen Rebounds und einer möglichen Resistenzentwicklung im Zusammenhang mit verpassten Dosen zu verringern.

Nach Absetzen von REKAMBYS in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem zweimonatlichen Dosierungsschema einzuführen (siehe Abschnitt 4.4).

Für die empfohlene Dosierung der Cabotegravir-Injektion soll die entsprechende Fachinformation hinzugezogen werden.

Dosierung

Orale Einleitungsphase (Lead-in)

Vor dem Beginn mit REKAMBYS sollen etwa 1 Monat lang (mindestens 28 Tage) Rilpivirin-Tabletten zusammen mit Cabotegravir-Tabletten eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Rilpivirin und Cabotegravir zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Tablette Rilpivirin 25 mg sollte gleichzeitig mit einer Tablette Cabotegravir 30 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Zweimonatliche Injektionen

Initiierungsphase – 1 Monat Abstand (900 mg entsprechend 3 ml)

Am letzten Tag der oralen Einleitungsphase beträgt die empfohlene Initialdosis der Injektion von Rilpivirin bei Erwachsenen eine einzige intramuskuläre Injektion von 900 mg (Monat 2).

Einen Monat später (Monat 3) sollte eine zweite intramuskuläre Injektion von 900 mg angewendet werden. Patienten können die zweite Injektion von 900 mg jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten Injektion erhalten.

Erhaltungsphase – Intervall von 2 Monaten (900 mg entsprechend 3 ml)

Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Injektionsdosis von Rilpivirin in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen eine einmalige intramuskuläre Injektion von 900 mg, die ab Monat 5 alle 2 Monate angewendet wird. Patienten können die Injektionen jeweils bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum der geplanten zweimonatlichen Injektion erhalten.

Tabelle 2: Empfohlene orale Einleitungsphase und zweimonatliches Dosierungsschema bei erwachsenen Patienten

	Orale Einleitungsphase (Lead-in)	i.m. Initiierungsphase	i.m. Erhaltungsphase
Arzneimittel	Während Monat 1 (mindestens 28 Tage)	In Monat 2 und Monat 3	Ab Monat 5
Rilpivirin	25 mg einmal täglich	900 mg monatlich	900 mg alle 2 Monate
Cabotegravir	30 mg einmal täglich	600 mg monatlich	600 mg alle 2 Monate

Versäumte Dosen

Patienten, die einen Injektionstermin versäumen, sollten klinisch neu beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die Wiederaufnahme der Therapie angebracht ist. Siehe Tabelle 4 für Dosierungsempfehlungen nach einer versäumten Injektion.

Zweimonatliche Injektionen versäumt (orale Einnahme als Ersatz für eine der zweimonatlichen Injektionen)

Wenn ein Patient beabsichtigt, einen geplanten Injektionstermin um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine tägliche orale Therapie (eine Rilpivirin-Tablette [25 mg] und eine Cabotegravir-Tablette [30 mg]) einen der zweimonatlichen Injektionstermine ersetzen. Die erste Dosis der oralen Therapie sollte ungefähr zwei Monate (± 7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von REKAMBYS und Cabotegravir eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der Einnahme der letzten Tablette erfolgen, wie in Tabelle 4 empfohlen.

Falls mehr als zwei Monate überbrückt werden müssen, d. h., wenn mehr als eine der zweimonatlichen Injektionen versäumt werden, sollte zwei Monate nach der letzten Injektion von REKAMBYS (± 7 Tage) ein alternatives orales Therapieschema eingeleitet werden.

Tabelle 4: Dosierungsempfehlungen für REKAMBYS nach versäumten Injektionen oder oraler Therapie für Patienten mit zweimonatlichem Injektionsschema

Versäumter Injektionstermin	Vergangene Zeit seit der letzten Injektion	Empfehlung (alle Injektionen mit 3 ml)
Injektion 2 (Monat 3)	≤ 2 Monate	Setzen Sie so bald wie möglich die Injektionsdosis von 900 mg fort und fahren Sie dann mit dem zweimonatlichen Injektionsschema fort.
	> 2 Monate	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein, gefolgt von einer zweiten 900 mg-Dosis einen Monat später. Befolgen Sie dann das zweimonatliche Injektionsschema.
Injektion 3 oder später (ab Monat 5)	≤ 3 Monate	Setzen Sie so bald wie möglich die Injektionsdosis von 900 mg fort und fahren Sie dann mit dem zweimonatlichen Injektionsschema fort.
	> 3 Monate	Leiten Sie bei diesem Patienten die Therapie erneut mit der 900 mg-Dosis ein, gefolgt von einer zweiten 900 mg-Dosis einen Monat später. Befolgen Sie dann das zweimonatliche Injektionsschema.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Es liegen nur begrenzte Informationen über die Anwendung von REKAMBYS bei Patienten im Alter von > 65 Jahren vor. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von REKAMBYS erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte die Kombination von REKAMBYS mit einem starken CYP3A-Inhibitor nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. Patienten mit einer geschätzten Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min/1,73 m² wurden nicht in die Phase-III-Studien aufgenommen. Zu Dialysepatienten liegen keine Daten vor, Abweichungen bezüglich Pharmakokinetik sind bei dieser Patientengruppe jedoch nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich, doch ist bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score C) liegen keine Daten vor. Deshalb wird REKAMBYS für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von REKAMBYS bei Kindern und Jugendlichen im Alter < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung.

Es muss mit Vorsicht vorgegangen werden, um eine unbeabsichtigte Injektion von REKAMBYS in ein Blutgefäß zu vermeiden.

REKAMBYS darf nur von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Hinweise zur Anwendung siehe „Hinweise zur Handhabung“ in der Gebrauchsinformation.

REKAMBYS muss immer zusammen mit einer Cabotegravir-Injektion angewendet werden. Die REKAMBYS- und Cabotegravir-Injektionen müssen dabei während desselben Termins an getrennten Injektionsstellen in der Glutealregion angewendet werden. Die Reihenfolge der Injektionen ist dabei unerheblich.

Bei der Anwendung von REKAMBYS sollte das medizinische Fachpersonal den Body-Mass-Index (BMI) des Patienten berücksichtigen, um sicherzustellen, dass die Nadellänge ausreicht, um den Gluteus-Muskel zu erreichen. Die Packung enthält 1 Injektionsnadel (siehe Abschnitt 6.5.).

Die Durchstechflasche sollte fest gehalten und 10 Sekunden lang kräftig geschüttelt werden. Die Durchstechflasche sollte umgedreht und die Resuspension geprüft werden. Die Suspension muss homogen aussehen. Wenn sie nicht homogen aussieht, muss die Durchstechflasche erneut geschüttelt werden. Es ist normal, wenn kleine Luftblasen zu sehen sind.

Die Injektionen müssen in die ventrogluteale (empfohlen) oder dorsogluteale Region erfolgen.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko einer Resistenz nach Behandlungsabbruch

Um das Risiko der Entwicklung einer Virusresistenz zu minimieren, ist es unerlässlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem monatlichen Dosierungsschema und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Injektion von REKAMBYS bei einem zweimonatlichen Dosierungsschema einzuführen.

Wenn ein virologisches Versagen vermutet wird, sollte so schnell wie möglich ein alternatives Behandlungsregime eingeleitet werden.

Langwirksame Eigenschaften der Rilpivirin-Injektion

Restkonzentrationen von Rilpivirin können über längere Zeiträume (bis zu 4 Jahre bei einigen Patienten) im systemischen Kreislauf der Patienten verbleiben und sollten bei Absetzen von REKAMBYS berücksichtigt werden (siehe Abschnitte 4.5, 4.6, 4.7, 4.9).

Baseline-Faktoren im Zusammenhang mit virologischem Versagen

Vor Beginn des Injektionsschemas sollte berücksichtigt werden, dass multivariable Analysen darauf hindeuten, dass eine Kombination von mindestens 2 der folgenden Basis-Faktoren mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen verbunden sein können: archivierte Mutationen einer Rilpivirin-Resistenz, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI ≥ 30 kg/m². Bei Patienten mit einer unvollständigen oder unklaren Behandlungshistorie ohne Resistenzanalysen vor Therapiestart ist entweder bei einem BMI von ≥ 30 kg/m² oder HIV-1-Subtyp A6/A1 Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1).

Reaktionen nach der Injektion

Eine teilweise intravenöse Anwendung kann zu Nebenwirkungen aufgrund vorübergehend erhöhter Plasmakonzentrationen führen. In klinischen Studien wurden innerhalb von Minuten nach der Injektion von Rilpivirin schwerwiegende Reaktionen nach der Injektion berichtet, darunter Dyspnoe, Agitiertheit, abdominale Krämpfe, Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Taubheitsgefühl im Mund und Veränderungen des Blutdrucks. Diese Ereignisse waren sehr selten und begannen innerhalb weniger Minuten nach der Injektion wieder abzuklingen.

Bei der Vorbereitung und Anwendung von REKAMBYS sind die Hinweise zur Handhabung sorgfältig zu befolgen, um eine versehentliche intravenöse Anwendung zu vermeiden. Beobachten Sie die Patienten für einen kurzen Zeitraum (ca. 10 Minuten) nach der Injektion. Wenn bei einem Patienten eine Reaktion nach der Injektion auftritt, überwachen und behandeln Sie ihn wie klinisch indiziert.

Kardiovaskuläre Symptome

REKAMBYS sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für Torsade-de-Pointes-Tachykardie mit Vorsicht angewendet werden. Bei supratherapeutischen Dosen (75 und 300 mg einmal täglich) war orales Rilpivirin mit einer Verlängerung des QTc-Intervalls im Elektrokardiogramm (EKG) assoziiert (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 5.2). Bei der empfohlenen Dosierung von 25 mg einmal täglich war orales Rilpivirin nicht mit klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall assoziiert. Die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin nach REKAMBYS-Injektionen sind vergleichbar mit denen, die bei einer Behandlung mit oralem Rilpivirin erreicht werden.

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

Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion wurden von Studien mit REKAMBYS ausgeschlossen. Es wird nicht empfohlen, REKAMBYS bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion einzuleiten. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion, die orales Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz der Leberenzym-Erhöhung höher als bei Patienten, die orales Rilpivirin erhielten und nicht gleichzeitig mit Hepatitis B infiziert waren. Für eine Behandlung der HIV-Infektion bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B-Infektion sollten Ärzte die aktuellen Therapieleitlinien für die HIV-Therapie beachten.

Für Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion, die orales Rilpivirin erhielten, war die Inzidenz erhöhter Leberenzyme höher als bei Patienten, die orales Rilpivirin erhielten und nicht gleichzeitig mit Hepatitis C infiziert waren. Die pharmakokinetische Verfügbarkeit von oralem und injiziertem Rilpivirin bei koinfizierten Patienten war mit der von Patienten ohne Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar. Bei Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-C-Infektion wird empfohlen, die Leberfunktion zu überwachen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

REKAMBYS soll nicht zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden, mit Ausnahme von Cabotegravir-Injektionen zur Behandlung von HIV-1-Infektionen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von REKAMBYS bei Schwangeren vor. Die Anwendung von REKAMBYS wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, außer wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko rechtfertigt. Eine geringere Verfügbarkeit von oralem Rilpivirin wurde beobachtet, wenn Rilpivirin 25 mg einmal täglich während der Schwangerschaft eingenommen wurde. In den Phase-III-Studien mit oralem Rilpivirin war eine geringere Verfügbarkeit von Rilpivirin, ähnlich wie die während der Schwangerschaft beobachtete, mit einem erhöhten Risiko für ein virologisches Versagen verbunden, daher sollte die Viruslast engmaschig überwacht werden. Alternativ sollte eine

Umstellung zu einer anderen antiretroviralen Therapie erwogen werden (siehe Abschnitte 4.6, 5.1 und 5.2).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit einer schweren Immunschwäche zu Beginn der antiretroviralen Kombinationstherapie (CART) kann eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Erreger auftreten und schwere klinische Zustände oder eine Verstärkung der Symptome hervorrufen. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der CART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Zytomegalievirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokale mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Etwaige entzündliche Symptome sollten untersucht und gegebenenfalls behandelt werden. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immunreaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

HIV-Übertragung

Obwohl sich gezeigt hat, dass eine 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 den nationalen Leitlinien getroffen werden.

Opportunistische Infektionen

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass REKAMBYS oder jede andere antiretrovirale Therapie 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.

Sonstige Bestandteile

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

REKAMBYS wird in Kombination mit einer Cabotegravir-Injektion als vollständiges Behandlungsregime für die Behandlung der HIV-1-Infektion angewendet und darf nicht gleichzeitig mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1 angewendet werden. Deshalb sind keine Informationen zu Arzneimittelwechselwirkungen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln enthalten. Was Arzneimittelwechselwirkungen angeht, gibt es

nach dem Absetzen von REKAMBYS keine Einschränkungen für die Anwendung anderer antiretroviraler Arzneimittel.

Für die orale Einleitungsphase (Lead-in) mit Rilpivirin und für den Fall, dass versäumte Dosen durch eine orale Behandlung mit Rilpivirin ersetzt werden, finden Sie Informationen über Arzneimittelwechselwirkungen in der Fachinformation der oralen Rilpivirin-Tablette.

Arzneimittel, die die Verfügbarkeit von Rilpivirin beeinflussen

Rilpivirin wird vorwiegend über Cytochrom P450-(CYP)3A metabolisiert. Arzneimittel, die CYP3A induzieren oder hemmen, können daher die Clearance von Rilpivirin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin mit Arzneimitteln, die CYP3A induzieren, wurden verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin beobachtet, wodurch die therapeutische Wirkung von Rilpivirin vermindert sein kann

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

Bei der Anwendung von oralem Rilpivirin sind Protonenpumpenhemmer kontraindiziert (siehe Fachinformation der oralen Rilpivirin-Tablette, Abschnitt 4.3).

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Rilpivirin beeinflusst werden

Rilpivirin hat wahrscheinlich keinen klinisch relevanten Effekt auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln, die durch CYP-Enzyme metabolisiert werden.

Rilpivirin hemmt P-Glykoprotein in vitro (IC₅₀ beträgt 9,2 µM). In einer klinischen Studie hatte orales Rilpivirin (25 mg einmal täglich) keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin.

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

Wechselwirkungstabelle

Ausgewählte etablierte und theoretische Wechselwirkungen zwischen Rilpivirin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 5 aufgeführt. Diese basieren auf den Studien, die mit oralem Rilpivirin durchgeführt wurden, oder es handelt sich um potenzielle Arzneimittelwechselwirkungen, die auftreten könnten (Anstieg ist als „↑“ gekennzeichnet, Abnahme als „↓“, keine Veränderung als „↔“, nicht zutreffend als „n. z.“, Konfidenzintervall als „KI“).

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der geometrischen Mittelwerte (%) ^Ω	Empfehlungen bezüglich einer gleichzeitigen Anwendung
ANTIVIRALE ARZNEIMITTEL		
Cabotegravir	Cabotegravir AUC ↔ Cabotegravir C _{min} ↔ Cabotegravir C _{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C _{min} ↓ 8 % Rilpivirin C _{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Ribavirin	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es werden stark erminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit diesen Antikonvulsiva angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).
AZOL-ANTIMYOTIKA		
Ketoconazol*# 400 mg einmal täglich	Ketoconazol AUC ↓ 24 % Ketoconazol C _{min} ↓ 66 % Ketoconazol C _{max} ↔ (Induktion von CYP3A durch die hohe Rilpivirindosis in der Studie) Rilpivirin AUC ↑ 49 % Rilpivirin C _{min} ↑ 76 % Rilpivirin C _{max} ↑ 30 % (Hemmung von CYP3A-Enzymen)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von REKAMBYS und Azol-Antimykotika kann zu	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

	erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen. (Hemmung von CYP3A-Enzymen)	
ANTIMYKOBAKTERIELLE THERAPEUTIKA		
Rifabutin* 300 mg einmal täglich† 300 mg einmal täglich (+ 25 mg Rilpivirin einmal täglich) 300 mg einmal täglich (+ 50 mg Rilpivirin einmal täglich)	Rifabutin AUC ↔ Rifabutin C _{min} ↔ Rifabutin C _{max} ↔ 25-O-Desacetyl-rifabutin AUC ↔ 25-O-Desacetyl-rifabutin C _{min} ↔ 25-O-Desacetyl-rifabutin C _{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 42 % Rilpivirin C _{min} ↓ 48 % Rilpivirin C _{max} ↓ 31 % Rilpivirin AUC ↑ 16 %* Rilpivirin C _{min} ↔* Rilpivirin C _{max} ↑ 43 %* * im Vergleich zu 25 mg Rilpivirin einmal täglich allein (Induktion von CYP3A- Enzymen)	REKAMBYS darf nicht in Kombination mit Rifabutin angewendet werden, da keine spezifischen Dosierungsempfehlungen festgelegt wurden. Eine gleichzeitige Anwendung wird wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen (siehe Abschnitt 4.3).
Rifampicin*# 600 mg einmal täglich	Rifampicin AUC ↔ Rifampicin C _{min} n. z. Rifampicin C _{max} ↔ 25-Desacetyl-Rifampicin AUC ↓ 9 % 25-Desacetyl-Rifampicin C _{min} n. z. 25-Desacetyl-Rifampicin C _{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 80 % Rilpivirin C _{min} ↓ 89 % Rilpivirin C _{max} ↓ 69 %	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).

	(Induktion von CYP3A-Enzymen)	
Rifampicin*# 600 mg einmal täglich	Rifampicin AUC ↔ Rifampicin C _{min} n. z. Rifampicin C _{max} ↔ 25-Desacetyl-Rifampicin AUC ↓ 9 % 25-Desacetyl-Rifampicin C _{min} n. z. 25-Desacetyl-Rifampicin C _{max} ↔ Rilpivirin AUC ↓ 80 % Rilpivirin C _{min} ↓ 89 % Rilpivirin C _{max} ↓ 69 % (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
Rifapentin	Nicht untersucht. Es werden stark verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Rifapentin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führt (siehe Abschnitt 4.3).
MAKROLID-ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin Erythromycin	Nicht untersucht. Es wird eine erhöhte Verfügbarkeit von Rilpivirin erwartet. (Hemmung von CYP3A-Enzymen)	Wenn möglich, sollten Alternativen, wie Azithromycin, in Betracht gezogen werden.
GLUKOKORTIKOIDE ODER KORTIKOSTEROIDE		
Dexamethason (systemisch, außer bei Anwendung einer Einzeldosis)	Nicht untersucht. Es werden dosisabhängig verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin soll nicht in Kombination mit systemischem Dexamethason (ausgenommen ist eine Einzeldosis) angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der

		therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3). Alternativen sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Langzeitanwendung.
NARKOTISCHE ANALGETIKA		
Methadon* 60–100 mg einmal täglich, individuell angepasste Dosis	R(-) Methadon AUC ↓ 16 % R(-) Methadon C _{min} ↓ 22 % R(-) Methadon C _{max} ↓ 14 % Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C _{min} ↔* Rilpivirin C _{max} ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Zu Beginn der gleichzeitigen Anwendung von Methadon und Rilpivirin sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Es wird jedoch eine klinische Überwachung empfohlen, da die Methadon Erhaltungstherapie bei einigen Patienten eventuell angepasst werden muss.
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin*	Digoxin AUC ↔ Digoxin C _{min} n. z. Digoxin C _{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ANTIDIABETIKA		
Metformin*	Metformin AUC ↔ Metformin C _{min} n. z. Metformin C _{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nicht untersucht. Es werden stark verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	Rilpivirin darf nicht in Kombination mit Produkten, die Johanniskraut enthalten, angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von Rilpivirin führen kann (siehe Abschnitt 4.3).
ANALGETIKA		
Paracetamol*# 500 mg-Einzeldosis	Paracetamol AUC ↔ Paracetamol C _{min} n. z. Paracetamol C _{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

	Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C _{min} ↑ 26 % Rilpivirin C _{max} ↔	
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol* 0,035 mg einmal täglich Norethisteron* 1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol AUC ↔ Ethinylestradiol C _{min} ↔ Ethinylestradiol C _{max} ↑ 17 % Norethisteron AUC ↔ Norethisteron C _{min} ↔ Norethisteron C _{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔* Rilpivirin C _{min} ↔* Rilpivirin C _{max} ↔* * auf historischen Kontrollen basierend	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
HMG-CoA-REDUKTASE-HEMMER		
Atorvastatin*# 40 mg einmal täglich	Atorvastatin AUC ↔ Atorvastatin C _{min} ↓ 15 % Atorvastatin C _{max} ↑ 35 % Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C _{min} ↔ Rilpivirin C _{max} ↓ 9 %	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
PHOSPHODIESTERASE-TYP-5-(PDE-5)-HEMMER		
Sildenafil*# 50 mg-Einzeldosis	Sildenafil AUC ↔ Sildenafil C _{min} n. z. Sildenafil C _{max} ↔ Rilpivirin AUC ↔ Rilpivirin C _{min} ↔ Rilpivirin C _{max} ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Vardenafil Tadalafil	Nicht untersucht.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

^Ω % Zunahme/Abnahme basiert auf Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit oralem Rilpivirin.

* Die Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und dem Arzneimittel wurde in einer klinischen Studie untersucht. Alle anderen aufgeführten Wechselwirkungen beruhen auf Vorhersagen.

Diese Wechselwirkungsstudie wurde mit einer höheren Dosis als der empfohlenen Dosis für Rilpivirin durchgeführt, wobei die maximale Wirkung auf das gleichzeitig angewendete Arzneimittel untersucht wurde. Die Dosierungsempfehlung bezieht sich auf die empfohlene Dosis Rilpivirin von 25 mg einmal täglich.

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Die Anwendung von oralem Rilpivirin in der empfohlenen Dosis von 25 mg einmal täglich ist nicht mit einem klinisch relevanten Effekt auf die QTc-Zeit assoziiert. Die Plasmakonzentrationen von Rilpivirin nach REKAMBYS-Injektionen in der empfohlenen

Dosis von 600 mg monatlich oder 900 mg alle 2 Monate sind vergleichbar mit denen, die mit oralem Rilpivirin in einer Dosis von 25 mg/täglich erreicht werden. In einer Studie mit gesunden Studienteilnehmern verlängerten suprathérapeutische Dosen von oralem Rilpivirin (75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) das QTc-Intervall im EKG (siehe Abschnitt 5.1). Die gleichzeitige Anwendung von REKAMBYS mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das Risiko für Torsade-de-Pointes-Tachykardie erhöhen, sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Es bestehen keine 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 Fachinformationen zu Rekambys® (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.

In Anhang IID des EPAR sind folgende Bedingungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels vorgesehen:

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).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Beschreibung	Fällig am
Der MAH wird eine prospektive Kohortenstudie (COMBINE-2-Studie) zur Sammlung von Patientendaten durchführen, um die klinische Wirksamkeit, Adhärenz, Therapiedauer und Therapieabbrüche nach der Einführung des langwirksamen Cabotegravir- und Rilpivirin-Regimes zu ermitteln. Die Studie wird auch die Resistenz und die Antwort auf nachfolgende antiretrovirale Therapien bei Patienten überwachen, die von dem lang-wirksamen Cabotegravir- und Rilpivirin-Regime auf eine andere Therapie gewechselt sind. Der MAH wird die vorläufigen Studienergebnisse jährlich und die endgültigen Ergebnisse der Studie bis September 2026 übermitteln.	September 2026
Der MAH wird eine auf fünf Jahre angelegte DUS-Studie (DUS = Drug Utilisation Study) unter realen Bedingungen durchführen. Diese beobachtende Kohortenstudie wird darauf abzielen, die Patientenpopulation besser zu verstehen, deren Therapieregime in der klinischen Routinepraxis eine lang-wirksame Cabotegravir-Injektion und/oder eine lang-wirksame Rilpivirin-Injektion erhalten. Die Studie wird Verwendungsmuster, Adhärenz und klinische Wirksamkeit nach der Markteinführung dieser Regime ermitteln und auf Resistenz bei virologischem Versagen bei denjenigen hin überwachen, für die Daten von Resistenztests verfügbar sind. Der MAH wird die vorläufigen Studienergebnisse jährlich und die endgültigen Ergebnisse der DUS bis September 2026 übermitteln.	September 2026

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.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Rekambys®)

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
keine		
Wichtige potentielle Risiken		
Medikationsfehler sowie mangelhafte Adhärenz	<p>Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation bereitgestellt.</p> <p>Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 2 und 3 der Gebrauchsinformation für Patienten bereitgestellt</p> <p>Anwendungshinweise</p> <p>Die Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation geben detaillierte Hinweise zur korrekten Anwendung des Regimen, der Wichtigkeit der Adhärenz für den Injektions-Zeitplan sowie zum korrekten Abbruch der Behandlung</p> <p>Die Abschnitte 2 und 3 der Gebrauchsinformation für Patienten beinhalten Anweisungen für den Abbruch der Behandlung</p> <p>Anwendungshinweise werden in der Gebrauchsinformation für Patienten bereitgestellt und beinhalten detaillierte Informationen zur Vorbereitung und Verabreichung der intramuskulären Injektion</p> <p>Das Arzneimittel wird ausschließlich von Ärzten verabreicht</p> <p>Unterschiedliche Packungsdesigns sowie Logo für jede Phase der Behandlung</p>	Keine
Fehlende Daten		
Anwendung in der Schwangerschaft	<p>Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 und 4.6 der Fachinformation bereitgestellt.</p> <p>Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation für Patienten bereitgestellt.</p> <p>Empfehlungen für die Anwendung von Rekambys® während einer Schwangerschaft werden in den Abschnitten</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>4.4 und 4.6 der Fachinformation sowie in Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation für Patienten bereitgestellt.</p> <p>Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, welches ausschließlich von HIV-erfahrenen Ärzten verordnet wird.</p>	

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 Rekambys® (deutsch) (1)
- dem EU-Risk-Management-Plan zu Rekambys® (2).

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 Rekambys - Anhang I und II - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2021.
2. ViiV Healthcare. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for VOCABRIA. Version 0.6. 2020.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind – Rekambys®

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Lebererkrankungen			
1.	HCV Co-Infektion	Eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktionswerte wird bei Patienten mit Hepatitis C Co-Infektion empfohlen . (S.7, Abschnitt 4.4)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Februar 2021 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM

abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen werden vollständig in der verwendeten EBM-Version abgebildet.

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

1. Quartal 2021 (2)

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. European Medicines Agency. EPAR Rekambys - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2021. Online-Version des EBM; Abrufbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am: 07.01.2021].