



IQWiG-Berichte – Nr. 1164

# **Rilpivirin (HIV-Infektion) –**

## **Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **Dossierbewertung**

Auftrag: A21-48  
Version: 1.0  
Stand: 29.07.2021

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Rilpivirin (HIV-Infektion) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

03.05.2021

## **Interne Auftragsnummer**

A21-48

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Benjamin Schleenvoigt, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene  
Universitätsklinikum Jena

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Jana Göbel
- Reza Fathollah-Nejad
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Matthias Maiworm
- Katrin Nink
- Min Ripoll
- Ulrike Seay

### **Schlagwörter**

Rilpivirin, Cabotegravir, HIV-Infektionen, Nutzenbewertung, NCT03299049, NCT02951052, NCT02938520

### **Keywords**

Rilpivirine, Cabotegravir, HIV Infections, Benefit Assessment, NCT03299049, NCT02951052, NCT02938520

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool für das Q2M-         Behandlungsschema</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien für das Q2M-Behandlungsschema.....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	12
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>25</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>26</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>27</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch         bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>27</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	27
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	27
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	27
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A,         Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>30</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	30
3.2.2 Verbrauch .....	31
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	31
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	31
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	31
3.2.6 Versorgungsanteile .....	32

<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>33</b>
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	33
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	33
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	34
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	35
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	36
<b>5</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>43</b>
<b>Anhang A Suchstrategien</b> .....		<b>48</b>
<b>Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)</b> .....		<b>49</b>

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rilpivirin + Cabotegravir.....	4
Tabelle 3: Rilpivirin + Cabotegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ...	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rilpivirin + Cabotegravir.....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Fortführung der bisherigen ART .....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Fortführung der bisherigen ART .....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Fortführung der bisherigen ART .....	15
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Fortführung der bisherigen ART .....	22
Tabelle 9: Rilpivirin + Cabotegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .	26
Tabelle 10: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	27
Tabelle 11: Rilpivirin + Cabotegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	33
Tabelle 12: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	34
Tabelle 13: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	35

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Ralpivirin + Cabotegravir Q2M und einer individuellen ART .....	11
Abbildung 2: Design der Studie ATLAS-2M .....	18
Abbildung 3: Design der Studie ATLAS .....	19
Abbildung 4: Design der Studie FLAIR .....	20

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ART	antiretrovirale Therapie
CD4 <sup>+</sup>	Cluster of Differentiation 4-positiv
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DTG	Dolutegravir
FTC/TDF	Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	humanes Immundefizienzvirus Typ 1
INI	Integrase-Inhibitor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NNRTI	nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PI	Protease-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Q1M	1-mal im Monat
Q2M	alle 2 Monate
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.05.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.05.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir (im Folgenden Rilpivirin + Cabotegravir), im Vergleich mit einer individuellen antiretroviralen Therapie (ART) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert und auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-Ribonukleinsäure [RNA]-Kopien/ml), ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor(NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor(INI)-Klasse in der Vergangenheit.

#### *Therapiekonzept der Kombinationstherapie aus Rilpivirin + Cabotegravir*

Bei dem Therapiekonzept der Kombinationstherapie aus Rilpivirin + Cabotegravir werden in der Einleitungsphase die Wirkstoffe Rilpivirin + Cabotegravir zunächst für 4 Wochen oral verabreicht. Danach erfolgt die Umstellung auf die intramuskuläre Applikationsform der beiden Wirkstoffe nach einem von 2 zugelassenen Behandlungsschemata entweder alle 2 Monate (Q2M) oder 1-mal monatlich (Q1M). Die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin + Cabotegravir bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus oraler Einleitungsphase und intramuskulärer Applikation.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Rilpivirin + Cabotegravir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- oder INI-Klasse in der Vergangenheit	patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und gegebenenfalls von Nebenwirkungen <sup>b</sup> .
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellindikation stellt die Fortführung der bisherigen Therapie die angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen.

Wie oben beschrieben, umfasst das Anwendungsgebiet von Rilpivirin + Cabotegravir die 2 zugelassenen Behandlungsschemata Q1M und Q2M. Der pU bearbeitet in seinem Dossier in einem adjustierten indirekten Vergleich ausschließlich das Q2M-Behandlungsschema, mit der Begründung, dass lediglich die Q2M-Applikation in den Verkehr gebracht werde.

Im Folgenden werden die vom pU vorgelegten Daten zum Q2M-Behandlungsschema bewertet.

## Ergebnisse

### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie zum direkten Vergleich von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert.

Der pU legt für die Bewertung von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M gegenüber einer individuellen ART einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Rilpivirin + Cabotegravir Q1M vor.

Der pU hat für seinen indirekten Vergleich für Rilpivirin + Cabotegravir Q2M die Studie ATLAS-2M mit dem Brückenkompator Rilpivirin + Cabotegravir Q1M identifiziert und auf der Seite des Komparators die Studien ATLAS und FLAIR. Für alle 3 Studien liegen Ergebnisse für einen Datenschnitt nach 48 Wochen vor, für die Studien ATLAS-2M und FLAIR zusätzlich auch nach 96 Wochen. Mit der Begründung eines Informationsgewinns auf Basis von Ergebnissen nach 96 Wochen Behandlungsdauer begrenzt der pU seinen Studienpool auf die Studien ATLAS-2M und FLAIR. Abweichend vom pU wird auch die Studie ATLAS als relevant eingeschätzt.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Bei einer chronischen Erkrankung wie HIV ist eine Studiendauer von mindestens 48 Wochen erforderlich. Dies entspricht auch den Einschlusskriterien des pU. Eine Betrachtung von Ergebnissen nach 96 Wochen Behandlungsdauer ist sinnvoll, rechtfertigt aber nicht den Ausschluss der Studie ATLAS aus dem Studienpool. Der pU legt in Anhang 4-I des Dossiers einen adjustierten indirekten Vergleich mit den 3 Studien ATLAS-2M, FLAIR und ATLAS auf Basis der Ergebnisse nach 48 Wochen ergänzend vor, sodass die Daten für diesen Studienpool ebenfalls zur Verfügung stehen.

In die Studien ATLAS-2M, FLAIR und ATLAS wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation (entsprechend der Voraussetzung im Anwendungsgebiet [Erwachsene, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind]) eingeschlossen.

#### *Studie ATLAS-2M*

Bei der Studie ATLAS-2M handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die das Therapiekonzept von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M im Vergleich zu Q1M untersucht. In die Studie wurden therapieerfahrene erwachsene Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten ununterbrochen eine Therapie aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTI, Protease-Inhibitoren (PIs) oder INI erhielten und stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren. Weiterhin konnten Patientinnen und Patienten aus der Studie ATLAS in die Studie ATLAS-2M wechseln.

Der pU legt die Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die zuvor mit einer ART bestehend aus 2 NRTI in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTI, PI oder INI behandelt wurden. Die Teilpopulation der Studie ATLAS-2M umfasst 327 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 327 im Vergleichsarm. Diese vom pU vorgelegte Teilpopulation ist für die vorliegende Fragestellung relevant und wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Dosierung und Verabreichung von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M sowie Q1M entspricht der Zulassung.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das virologische Ansprechen (HIV-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

#### *Studie ATLAS*

Bei der Studie ATLAS handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die das Therapiekonzept von Rilpivirin + Cabotegravir Q1M im Vergleich zu einer individuellen ART untersucht. In die Studie wurden therapieerfahrene erwachsene Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten ununterbrochen eine Therapie aus 2 NRTI in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTI, PI oder INI erhielten und stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren.

Insgesamt wurden 618 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und 310 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm und 308 in den Vergleichsarm zugeteilt. Die Behandlung mit Ralpivirin + Cabotegravir Q1M erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das virologische Ansprechen (HIV-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

#### *Studie FLAIR*

Bei der Studie FLAIR handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die Ralpivirin + Cabotegravir Q1M im Vergleich zu Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (ABC/DTG/3TC) untersucht. In die Studie wurden therapienaive Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion (HIV-1-RNA  $\geq$  1000 Kopien/ml) eingeschlossen, die vor der Randomisierung für 20 Wochen eine Therapie mit ABC/DTG/3TC erhielten. Nach einer 16-wöchigen Behandlung mit ABC/DTG/3TC mussten die Patientinnen und Patienten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) sein, um nach weiteren 4 Wochen auf einen der beiden Behandlungsarme (Ralpivirin + Cabotegravir Q1M oder ABC/DTG/3TC) randomisiert zu werden. Insgesamt wurden 566 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm (N = 283) oder den Vergleichsarm (N = 283) randomisiert. Die Behandlung mit Ralpivirin + Cabotegravir Q1M und ABC/DTG/3TC erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformationen.

Der primäre Endpunkt der Studie ist das virologische Ansprechen (HIV-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

#### ***Fehlende Ähnlichkeitsprüfung der eingeschlossenen Studien***

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Überprüfung der Ähnlichkeit. Der pU untersucht die Ähnlichkeit der von ihm eingeschlossenen Studien in Modul 4 A nicht. Es fehlt jegliche, die Ähnlichkeit prüfende, Aufarbeitung der Studie ATLAS-2M im Vergleich zu den Studien FLAIR und ATLAS.

Für die Studie ATLAS-2M liegen in Modul 4 A für die krankheitsspezifischen Patientencharakteristika (Krankheitsschwere und -dauer; Dauer und Art der Vortherapie) kaum Informationen vor. Damit ist schon die Voraussetzung für eine ausreichende Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien nicht gegeben. Zudem bestehen beispielsweise bereits zwischen den beiden Studien ATLAS und FLAIR auf der ART-Kante des indirekten Vergleichs teils deutliche Unterschiede in der Dauer (52 Monate vs. 20 Wochen) und Art der Vorbehandlung (NNRTI + 2 NRTI vs. ABC/DTG/3TC) der Patientinnen und Patienten.

Insgesamt führen die fehlenden Angaben zu den krankheitsspezifischen Patientencharakteristika in der Studie ATLAS-2M sowie die fehlende Ähnlichkeitsprüfung dazu, dass der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Ralpivirin + Cabotegravir Q2M im

Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verwertbar ist. Damit liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Rilpivirin + Cabotegravir Q2M im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Der pU hat in seinem Dossier das Anwendungsgebiet von Rilpivirin + Cabotegravir bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit HIV-1 infiziert und auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen NNRTI- oder INI-Klasse in der Vergangenheit und bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, nur partiell bearbeitet. Das Q1M-Behandlungsschema bearbeitet der pU nicht, obwohl 2 RCT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Für das Q2M-Behandlungsschema legt der pU einen indirekten Vergleich vor, der wegen methodischer Mängel für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist. Für Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation hat der pU keine Daten vorgelegt. Insgesamt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rilpivirin + Cabotegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Rilpivirin + Cabotegravir.

Tabelle 3: Rilpivirin + Cabotegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- oder INI-Klasse in der Vergangenheit	patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und gegebenenfalls von Nebenwirkungen <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.            b. Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellindikation stellt die Fortführung der bisherigen Therapie die angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.            G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ralpivirin in Kombination mit Cabotegravir (im Folgenden Ralpivirin + Cabotegravir), im Vergleich mit einer individuellen antiretroviralen Therapie (ART) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) infiziert und auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-Ribonukleinsäure [RNA]-Kopien/ml), ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der nicht nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor(NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor(INI)-Klasse in der Vergangenheit.

### Therapiekonzept der Kombinationstherapie aus Ralpivirin + Cabotegravir

Bei dem Therapiekonzept der Kombinationstherapie aus Ralpivirin + Cabotegravir werden in der Einleitungsphase die Wirkstoffe Ralpivirin + Cabotegravir zunächst für 4 Wochen oral verabreicht. Danach erfolgt die Umstellung auf die intramuskuläre Applikationsform der beiden Wirkstoffe nach einem von 2 zugelassenen Behandlungsschemata entweder alle 2 Monate (Q2M) oder 1-mal monatlich (Q1M) [3,4]. Die Bewertung des Zusatznutzens von Ralpivirin + Cabotegravir bezieht sich auf das gesamte Therapiekonzept aus oraler Einleitungsphase und intramuskulärer Applikation.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ralpivirin + Cabotegravir

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- oder INI-Klasse in der Vergangenheit	patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und gegebenenfalls von Nebenwirkungen <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellindikation stellt die Fortführung der bisherigen Therapie die angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.	
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure	

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 48 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.



## **Der pU bearbeitet in seinem Dossier das Anwendungsgebiet von Rilpivirin + Cabotegravir nur partiell**

Wie oben beschrieben, umfasst das Anwendungsgebiet von Rilpivirin + Cabotegravir die 2 zugelassenen Behandlungsschemata Q1M und Q2M. Der pU bearbeitet in seinem Dossier ausschließlich das Q2M-Behandlungsschema und legt hierfür einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Vorhandene Evidenz zum Q1M-Behandlungsschema zieht er ausschließlich im Rahmen dieses adjustierten indirekten Vergleichs für das Q2M-Behandlungsschema heran (siehe Abschnitt 2.3).

Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass nur die Q2M-Applikation in den Verkehr gebracht werde. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Fragestellung der Nutzenbewertung umfasst die Bewertung des vollständigen Anwendungsgebiets von Rilpivirin + Cabotegravir.

Im Folgenden werden die vom pU vorgelegten Daten zum Q2M-Behandlungsschema bewertet.

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool für das Q2M-Behandlungsschema**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Rilpivirin + Cabotegravir (Stand zum 01.03.2021)
- bibliografische Recherche zu Rilpivirin + Cabotegravir (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Rilpivirin + Cabotegravir (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Rilpivirin + Cabotegravir (letzte Suche am 01.03.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.03.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Rilpivirin + Cabotegravir (letzte Suche am 06.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert. Für die

derzeit laufende RCT SOLAR [5], in der Rilpivirin + Cabotegravir Q2M mit Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid verglichen wird, werden Ergebnisse für Juni 2023 erwartet.

Da keine RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, strebt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [6] an. Dafür identifiziert er zunächst 3 Studien: Die Studie ATLAS-2M für die Intervention und die Studien ATLAS und FLAIR für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Der pU zieht für seinen indirekten Vergleich nur die 2 Studien ATLAS-2M und FLAIR heran. Abweichend vom pU wird auch die 3. Studie ATLAS als relevant eingeschätzt. Die Studien ATLAS und FLAIR wären für die Bewertung des Zusatznutzens des Q1M-Behandlungsschemas relevant. Wie in Abschnitt 2.2 erläutert wird dieser Teil des Anwendungsgebiets vom pU nicht bearbeitet.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien für das Q2M-Behandlungsschema

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Rilpivirin + Cabotegravir Q1M vor. Da im Anwendungsgebiet nur 1 RCT mit Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vorliegt und darin Rilpivirin + Cabotegravir Q1M als Vergleich eingesetzt wurde, kommt übereinstimmend mit dem pU für einen adjustierten indirekten Vergleich nur Rilpivirin + Cabotegravir Q1M als Brückenkomparator infrage. Der Vergleich wird gegenüber einer individuellen ART durchgeführt.

In die Nutzenbewertung werden die in Tabelle 5 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Fortführung der bisherigen ART

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
<b>Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Rilpivirin + Cabotegravir Q1M</b>						
207966 (ATLAS-2M <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	nein <sup>d</sup>	ja [7,8]	ja [9]
<b>Fortführung der bisherigen ART vs. Rilpivirin + Cabotegravir Q1M</b>						
201585 (ATLAS <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	nein <sup>d</sup>	ja [10,11]	ja [12]
201584 (FLAIR <sup>c</sup> )	ja	ja	nein	nein <sup>d</sup>	ja [13,14]	ja [15,16]
a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers. ART: antiretrovirale Therapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1M: 1-mal im Monat; Q2M: alle 2 Monate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

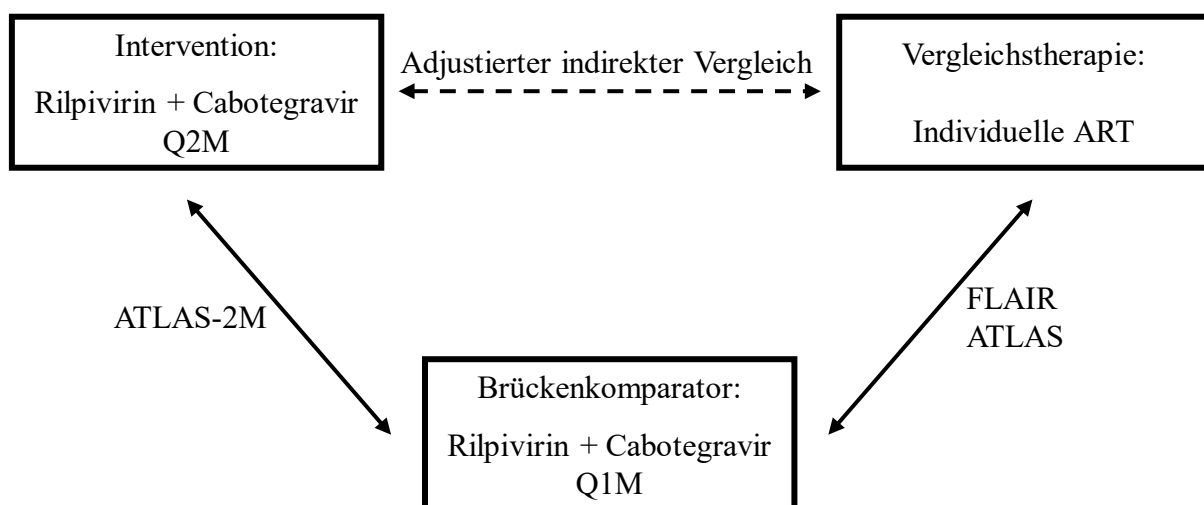
Der Studienpool weicht von demjenigen des pU in Modul 4 A des Dossiers ab, der für die Bewertung des Zusatznutzens nur die Studien ATLAS-2M und FLAIR heranzieht.

Der pU hat für seinen adjustierten indirekten Vergleich für Rilpivirin + Cabotegravir Q2M die Studie ATLAS-2M mit dem Brückenkomparator Rilpivirin + Cabotegravir Q1M identifiziert und auf der Seite des Komparators die Studien FLAIR und ATLAS. Für alle 3 Studien liegen Ergebnisse für einen Datenschnitt nach 48 Wochen vor, für die Studien ATLAS-2M und FLAIR zusätzlich auch nach 96 Wochen. Mit der Begründung eines Informationsgewinns auf Basis von Ergebnissen nach 96 Wochen Behandlungsdauer begrenzt der pU seinen Studienpool auf die Studien ATLAS-2M und FLAIR.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Bei einer chronischen Erkrankung wie HIV ist eine Studiendauer von mindestens 48 Wochen erforderlich. Dies entspricht auch den Einschlusskriterien des pU. Eine Betrachtung von Ergebnissen nach 96 Wochen Behandlungsdauer ist sinnvoll, rechtfertigt aber nicht den Ausschluss der Studie ATLAS aus dem Studienpool.

Der pU legt allerdings in Anhang 4-I des Dossiers einen adjustierten indirekten Vergleich mit den 3 Studien ATLAS-2M, FLAIR und ATLAS auf Basis der Ergebnisse nach 48 Wochen ergänzend vor, sodass die Daten für diesen Studienpool ebenfalls zur Verfügung stehen.

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.



ART: antiretrovirale Therapie; Q1M: 1-mal im Monat; Q2M: alle 2 Monate

Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Rilpivirin + Cabotegravir Q2M und einer individuellen ART

In die Studien ATLAS-2M, FLAIR und ATLAS wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation (entsprechend der Voraussetzung im Anwendungsgebiet [Erwachsene, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind]) eingeschlossen. Für Erwachsene ohne Umstellungsindikation wird somit das Fortführen der bisherigen individuellen Therapie in dem Vergleichsarm als adäquate Umsetzung der vom

G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Für Erwachsene mit Umstellungsindikation liegt in Übereinstimmung mit dem pU keine Studie vor.

### **2.3.2 Studiencharakteristika**

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Fortführung der bisherigen ART (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<b>Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Rilpivirin + Cabotegravir Q1M</b>						
ATLAS-2M	RCT, offen, parallel	HIV-1-infizierte Erwachsene, die seit ≥ 6 Monaten unter ihrer aktuellen antiretroviralen Therapie (2 NRTIs + INI oder NNRTI oder PI [i. d. R. geboostert]) stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) sind.	Rilpivirin + Cabotegravir Q2M (N = 524) Rilpivirin + Cabotegravir Q1M (N = 525)  relevante Teilpopulation <sup>b</sup> : Rilpivirin + Cabotegravir Q2M (n = 327) Rilpivirin + Cabotegravir Q1M (n = 327)	Screening: bis zu 35 Tage  Behandlung: 100 Wochen  Beobachtung: mindestens 52 Wochen <sup>c</sup>	119 Zentren in: Argentinien, Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Korea, Mexiko, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, USA  10/2017–laufend Datenschnitt 48 Wochen-Auswertung: 06/2019 Datenschnitt 96 Wochen-Auswertung: 06/2020	primär: Anteil Patientinnen und Patienten mit Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48  sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<b>Fortführung der bisherigen ART vs. Rilpivirin + Cabotegravir Q1M</b>						
ATLAS	RCT, offen, parallel	HIV-1-infizierte Erwachsene, die seit ≥ 6 Monaten unter ihrer aktuellen antiretroviralen Therapie (2 NRTIs + INI [mit Ausnahme von ABC/DTG/3TC] oder NNRTI oder PI [i. d. R. geboostert]) stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) sind.	Rilpivirin + Cabotegravir Q1M (N = 310)  Fortführen der bisherigen ART (N = 308): ▪ PI + NRTI (N = 54) ▪ NNRTI + NRTI (N = 155) ▪ INI + NRTI (N = 99)	Screening: bis zu 35 Tage  Behandlung: 52 Wochen  Beobachtung: mindestens 52 Wochen <sup>c</sup>	115 Zentren in: Argentinien, Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Korea, Mexiko, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, USA  10/2016–laufend Datenschnitt 48 Wochen-Auswertung: 05/2018	primär: Anteil Patientinnen und Patienten mit Viruslast ≥ 50 Kopien/ml zu Woche 48  sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Fortführung der bisherigen ART (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
FLAIR	RCT, offen, parallel	erwachsene HIV-1-infizierte Patientinnen und Patienten, antiretroviral nicht vorbehandelt vor Beginn der Induktionsphase, mit Viruslast <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 1000</math> Kopien/ml zum Beginn der Induktionsphase und</li> <li>▪ <math>&lt; 50</math> Kopien/ml 4 Wochen vor Beginn der randomisierten Behandlung</li> </ul>	Rilpivirin + Cabotegravir Q1M (N = 283)  Fortführen der bisherigen ART (N = 283): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ABC/DTG/3TC (N = 269)</li> <li>▪ FTC/TDF/DTG (N = 9)</li> <li>▪ FTC/TAF/DTG (N = 3)</li> <li>▪ 3TC/TDF/DTG (N = 2)</li> </ul>	Screening: bis zu 35 Tage  Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Induktionsphase: 20 Wochen</li> <li>▪ randomisierte Behandlung: 100 Wochen</li> </ul> Beobachtung: 52 Wochen <sup>c</sup>	108 Zentren in: Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Russland, Spanien, Südafrika, USA, Vereinigtes Königreich  10/2016–laufend Datenschnitt 48 Wochen-Auswertung: 08/2018 Datenschnitt 96 Wochen-Auswertung: 09/2019	primär: Anteil Patientinnen und Patienten mit Viruslast $\geq 50$ Kopien/ml zu Woche 48  sekundär: Mortalität; Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich relevante verfügbare Endpunkte aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4 A.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten, die zuvor mit einer ART und noch nicht mit Rilpivirin + Cabotegravir behandelt wurden.</p> <p>c. Nachbeobachtung aller Patientinnen und Patienten, die min. 1 Dosis lang wirksames Rilpivirin + Cabotegravir erhalten und die Behandlung früher abgebrochen haben, und auf eine HAART wechselten für min. 52 Wochen. Mit Rilpivirin + Cabotegravir behandelte Patientinnen und Patienten, die 4 Wochen vor Ende der Behandlungsphase eine Viruslast (HIV-RNA) <math>&lt; 50</math> Kopien/ml aufwiesen, konnten ihre Behandlung in einer optionalen Verlängerungsphase bis zur lokalen Arzneimittelzulassung und -verfügbarkeit oder solange sie davon weiter profitieren fortführen. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studien ATLAS und FLAIR, die 4 Wochen vor Ende der Behandlungsphase eine Viruslast <math>&lt; 50</math> Kopien/ml aufwiesen, konnten in der Verlängerungsphase zu Rilpivirin + Cabotegravir wechseln.</p> <p>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; HAART: hochaktive antiretrovirale Therapie; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; i. d. R.: in der Regel; INI: Integrase-Inhibitor; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1M: 1-mal im Monat; Q2M: alle 2 Monate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Fortführung der bisherigen ART (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
<b>Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Rilpivirin + Cabotegravir Q1M</b>		
ATLAS-2M	orale Einleitungsphase (4 Wochen): Cabotegravir 30 mg 1-mal täglich, oral + Rilpivirin 25 mg 1-mal täglich, oral	orale Einleitungsphase (4 Wochen): Cabotegravir 30 mg 1-mal täglich, oral + Rilpivirin 25 mg 1-mal täglich, oral
	Erhaltungsphase <sup>a</sup> : Cabotegravir 600 mg lang wirksam zu Monat 2 und 3, danach Q2M, i. m. + Rilpivirin 900 mg lang wirksam zu Monat 2 und 3, danach Q2M, i. m.	Erhaltungsphase <sup>a</sup> : Cabotegravir 600 mg lang wirksam zu Monat 2, danach 400 mg Q1M, i. m. + Rilpivirin 900 mg lang wirksam zu Monat 2, danach 600 mg Q1M, i. m.
<b>Erforderliche Vorbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ART seit mindestens 6 Monaten ohne Unterbrechung<sup>b</sup> (entweder die initiale oder die 2. ART), bestehend aus 2 NRTI plus               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ INI</li> <li>▫ NNRTI oder</li> <li>▫ PI geboostert bzw. Atazanavir nicht geboostert (ein Switch innerhalb dieser Klasse aufgrund von Sicherheitsbedenken war erlaubt)</li> </ul> </li> <li>▪ Patientinnen und Patienten aus der ATLAS Studie: patientenindividuelle ART für 52 Wochen bis zum Tag der Randomisierung in der ATLAS-2M</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mono oder 2-fach antiretrovirale Therapie</li> <li>▪ Strahlen- oder Chemotherapie, Immunmodulatoren ≤ 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▪ HIV-Vakzine ≤ 90 Tage vor Studienbeginn und während der Studie</li> <li>▪ andere ART für HIV als die erforderliche ≤ 28 Tage vor der Randomisierung und während der Studie (Aciclovir / Valaciclovir war erlaubt)</li> <li>▪ Medikamente, die mit Torsade de Pointes assoziiert sind</li> <li>▪ Etravirin</li> <li>▪ Tipranavir / Ritonavir oder Fosamprenavir / Ritonavir</li> </ul>		
<b>Erlaubte Begleitbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemoprophylaxe für HIV-assoziierte Erkrankungen</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlung für HCV-Infektion bis Woche 48 (Interferon-basierte HCV Therapie ist während der ganzen Studie nicht erlaubt)</li> <li>▪ Arzneimittel, welche die Cabotegravir und / oder Rilpivirin Konzentration beeinflussen</li> </ul>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Fortführung der bisherigen ART (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
<b>Fortführung der bisherigen ART vs. Rilpivirin + Cabotegravir Q1M</b>		
ATLAS	Weiterführen der aktuellen ART bestehend aus 2 NRTI + 1 INI, NNRTI oder PI	<p>orale Einleitungsphase (4 Wochen):            Cabotegravir 30 mg 1-mal täglich, oral            +            Rilpivirin 25 mg 1-mal täglich, oral</p> <p>Erhaltungsphase<sup>a</sup>:            Cabotegravir 600 mg lang wirksam zu Monat 2, danach 400 mg Q1M, i. m.            +            Rilpivirin 900 mg lang wirksam zu Monat 2, danach 600 mg Q1M, i. m.</p>
<p><b>Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ART seit mindestens 6 Monaten ohne Unterbrechung<sup>b</sup> (entweder die initiale oder die 2. ART), bestehend aus 2 NRTI plus               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ INI</li> <li>▫ NNRTI oder</li> <li>▫ PI geboostert bzw. Atazanavir nicht geboostert (ein Switch innerhalb dieser Klasse aufgrund von Sicherheitsbedenken war erlaubt)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ABC/DTG/3TC zum Studienbeginn</li> <li>▪ jedwede Monotherapie mit NNRTI in der Vorgeschichte bzw. ausschließlich die Einnahme von 1 oder 2 NRTI vor Beginn der aktuellen ART</li> <li>▪ Strahlen- oder Chemotherapie, Immunmodulatoren ≤ 28 Tage vor Studienbeginn</li> <li>▪ HIV-Vakzine ≤ 90 Tage vor dem Studienbeginn und während der Studie</li> <li>▪ andere ART für HIV als die erforderliche ≤ 28 Tage vor der Randomisierung und während der Studie</li> <li>▪ Medikamente, die mit Torsade de Pointes assoziiert sind</li> <li>▪ Etravirin</li> <li>▪ Tipranavir / Ritonavir oder Fosamprenavir / Ritonavir</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemoprophylaxe für HIV-assoziierte Erkrankungen</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ siehe Angaben zur Studie ATLAS-2M</li> </ul>		

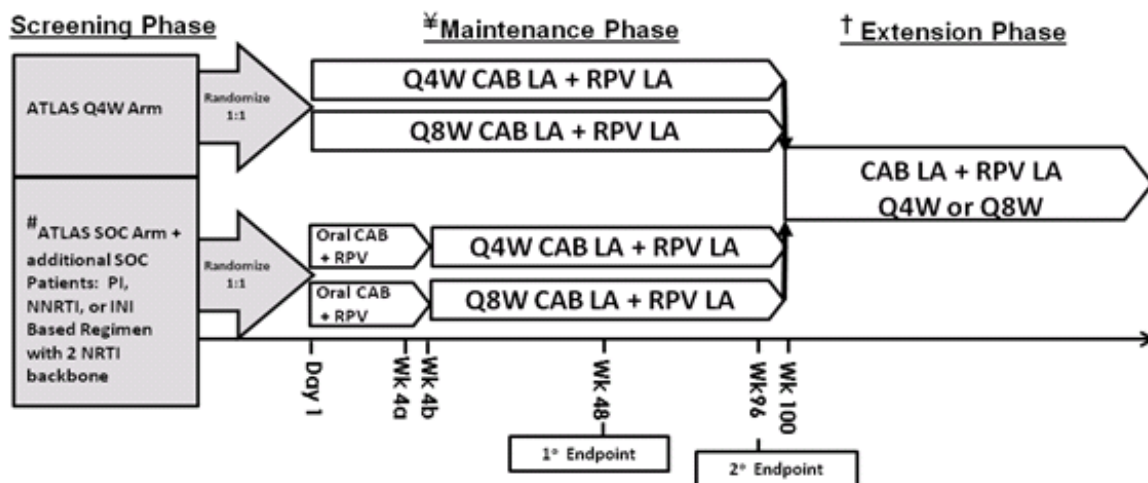


Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Fortführung der bisherigen ART (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
FLAIR	Induktionsphase (Woche –20 bis Tag 1): ABC/DTG/3TC: 600/50/300 mg 1-mal täglich, oral Patientinnen und Patienten mit positivem HLAB*5701-Test: DTG 50 mg 1-mal täglich, oral + 2 NRTI (nach Wahl des Prüfarztes, jedoch ohne Verwendung von ABC)	
	Weiterführen der Therapie wie in der Induktionsphase	orale Einleitungsphase (4 Wochen): Cabotegravir 30 mg 1-mal täglich, oral + Rilpivirin 25 mg 1-mal täglich, oral  Erhaltungsphase <sup>a</sup> : Cabotegravir 600 mg lang wirksam zu Monat 2, danach 400 mg Q1M, i. m. + Rilpivirin 900 mg lang wirksam zu Monat 2, danach 600 mg Q1M, i. m.
<b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ INI und NNRTI</li> <li>▪ weitere ART Therapie für eine Dauer von <math>\geq 10</math> Tage <math>\leq 28</math> Tage vor Studienbeginn</li> <li>▪ Strahlen- oder Chemotherapie, Immunmodulatoren <math>\leq 28</math> Tage vor Studienbeginn</li> <li>▪ HIV-Vakzine <math>\leq 90</math> Tage vor Studienbeginn und während der Studie</li> <li>▪ Medikamente, die mit Torsade de Pointes assoziiert sind</li> </ul>		
<b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Behandlung für HCV-Infektion bis Woche 48 (Interferon-basierte HCV Therapie ist während der ganzen Studie nicht erlaubt)</li> <li>▪ Arzneimittel, welche die Konzentration von Cabotegravir und / oder Rilpivirin oder der ART beeinflussen</li> </ul>		
a. Im Falle des Versäumens der geplanten Injektionen, kann die orale Therapie mit Rilpivirin + Cabotegravir (identisch zur Einleitungsphase) zur Überbrückung bis zu den nächstmöglichen Injektionen eingesetzt werden. b. Unterbrechungen einzelner Wirkstoffe $< 1$ Monat waren bei Intoleranz erlaubt. Therapiewechsel (1 oder mehrere Wirkstoffe) wegen virologischem Versagen war nicht erlaubt.  3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; DTG: Dolutegravir; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: humanes Immundefizienzvirus; i. m.: intramuskulär; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; Q1M: 1-mal im Monat; Q2M: alle 2 Monate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

### Studie ATLAS-2M

Bei der Studie ATLAS-2M handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die das Therapiekonzept von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M im Vergleich zu Q1M untersucht. Die folgende Abbildung 2 zeigt das Design der Studie ATLAS-2M:



CAB: Cabotegravir; INI: Integrase-Inhibitor; LA: Long acting; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; Q4W: alle 4 Wochen (1-mal im Monat); Q8W: alle 8 Wochen (alle 2 Monate); RPV: Rilpivirin; SOC: Standard of Care

Abbildung 2: Design der Studie ATLAS-2M

In die Studie wurden therapieerfahrene erwachsene Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten ununterbrochen eine Therapie aus 2 nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTI, Protease-Inhibitoren (PIs) oder INI erhielten und stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren. Weiterhin konnten Patientinnen und Patienten aus der Studie ATLAS (siehe unten) in die Studie ATLAS-2M wechseln. Es wurden 2 Gruppen unterschieden: Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn bereits im Rahmen der Studie ATLAS mit Rilpivirin + Cabotegravir Q1M behandelt wurden und Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn auf einer ART bestehend aus 2 NRTIs in Kombination mit einem NNRTI, PI oder INI eingestellt waren. Insgesamt wurden 1049 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf einen der beiden Behandlungsarme (Q2M oder Q1M) randomisiert, stratifiziert nach der Dauer der vorherigen Rilpivirin + Cabotegravir Exposition (0, 1-24 und > 24 Wochen).

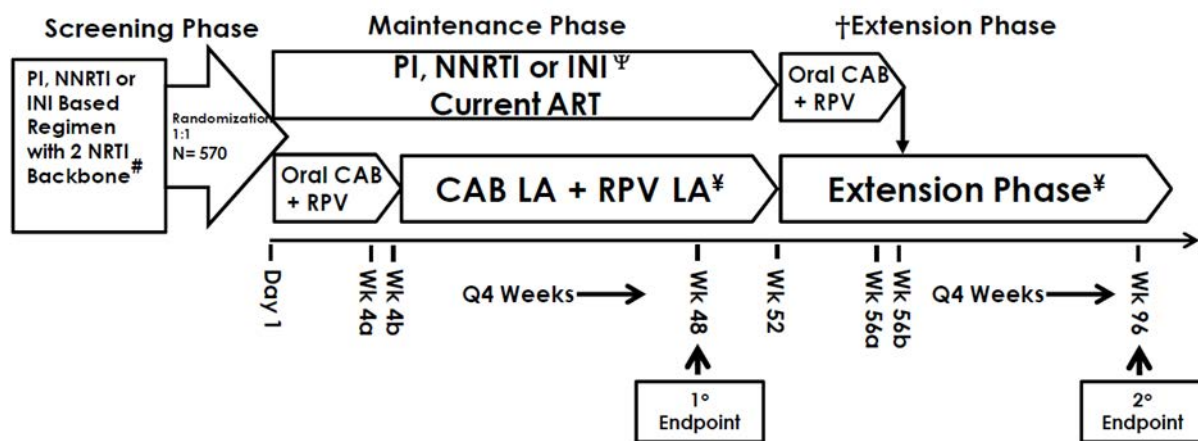
Der pU legt die Ergebnisse einer Teilpopulation derjenigen Patientinnen und Patienten vor, die zuvor mit einer ART bestehend aus 2 NRTI in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTI, PI oder INI behandelt wurden und im Interventionsarm das gesamte Therapiekonzept von Rilpivirin + Cabotegravir inklusive der oralen Einleitungsphase durchliefen. Die Teilpopulation der Studie ATLAS-2M umfasst 327 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 327 im Vergleichsarm. Diese vom pU vorgelegte Teilpopulation ist für die vorliegende Fragestellung relevant und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Dosierung und Verabreichung von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M sowie Q1M entspricht der Zulassung [3,4,17,18].

Der primäre Endpunkt der Studie ist das virologische Ansprechen (HIV-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Die Studie wurde 2017 begonnen und ist noch laufend. Der 1. Datenschnitt war nach 24 Wochen am 20.12.2018, der 2. Datenschnitt nach 48 Wochen am 06.06.2019 und der 3. Datenschnitt nach 96 Wochen am 05.06.2020.

### Studie ATLAS

Bei der Studie ATLAS handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die das Therapiekonzept von Rilpivirin + Cabotegravir Q1M im Vergleich zu einer individuellen ART untersucht. In die Studie wurden therapieerfahrene erwachsene Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten ununterbrochen eine Therapie aus 2 NRTI in Kombination mit einem 3. Wirkstoff aus der Wirkstoffklasse der NNRTI, PI oder INI erhielten und stabil virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) waren. Die folgende Abbildung 3 zeigt das Design der Studie ATLAS:



ART: antiretrovirale Therapie; CAB: Cabotegravir; LA: Long acting; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; Q4W: alle 4 Wochen (1-mal im Monat); RPV: Rilpivirin

Abbildung 3: Design der Studie ATLAS

Insgesamt wurden 618 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf einen der beiden Behandlungsarme (Rilpivirin + Cabotegravir Q1M oder individuelle ART) randomisiert, stratifiziert nach Geschlecht und 3. Kombinationspartner (NNRTI, PI, INI) der bisherigen ART. In der Studie ATLAS wurden 310 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm zugeteilt und 308 in den Vergleichsarm.

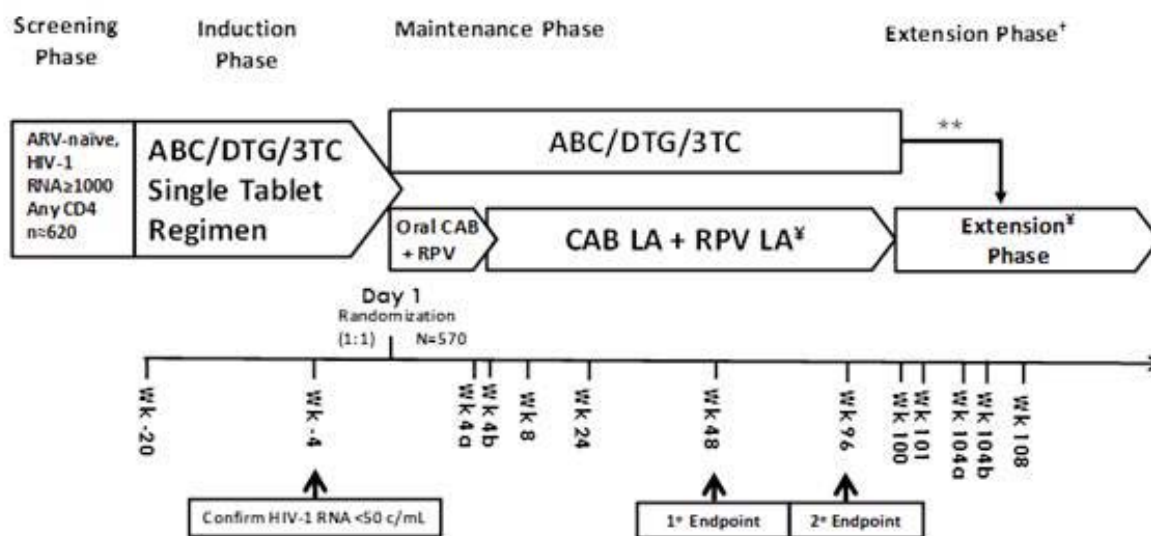
Die Behandlung mit Rilpivirin + Cabotegravir Q1M erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation [3,4,17,18].

Der primäre Endpunkt der Studie ist das virologische Ansprechen (HIV-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität,

gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs. Die Studie wurde 2016 begonnen und ist noch laufend. Der Datenschnitt nach 48 Wochen war am 29.05.2018. Nach der randomisierten Behandlungsdauer von 52 Wochen, konnten Patientinnen und Patienten die Behandlung in einer optionalen Verlängerungsphase fortführen und / oder in die Studie ATLAS-2M wechseln.

### Studie FLAIR

Bei der Studie FLAIR handelt es sich um eine offene randomisierte Parallelgruppenstudie, die Rilpivirin + Cabotegravir Q1M im Vergleich zu Abacavir/Dolutegravir/Lamivudin (ABC/DTG/3TC) untersucht. Die folgende Abbildung 4 zeigt das Design der Studie FLAIR:



3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; CAB: Cabotegravir; CD4: Cluster of Differentiation 4; DTG: Dolutegravir; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; LA: Long acting; RNA: Ribonukleinsäure; RPV: Rilpivirin

Abbildung 4: Design der Studie FLAIR

In die Studie wurden therapienaive Patientinnen und Patienten mit HIV-1-Infektion (HIV-1-RNA ≥ 1000 Kopien/ml) eingeschlossen, die vor der Randomisierung für 20 Wochen eine Therapie mit ABC/DTG/3TC erhielten. Patientinnen und Patienten, die positiv für das HLA-B\*5701-Allel getestet waren, konnten auf DTG + 2 NRTI nach Wahl des Prüfarztes, jedoch ohne Verwendung von ABC gemäß den jeweiligen Fachinformationen, abweichen. Dies traf auf insgesamt 28 (5 %) Patientinnen und Patienten zu, von denen 14 auf den Vergleichsarm randomisiert wurden. Nach einer 16-wöchigen Behandlung mit ABC/DTG/3TC mussten die Patientinnen und Patienten virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) sein, um nach weiteren 4 Wochen auf einen der beiden Behandlungsarme (Rilpivirin + Cabotegravir Q1M oder ABC/DTG/3TC) randomisiert zu werden. Insgesamt wurden 566 Patientinnen und Patienten stratifiziert nach Geschlecht und Ausgangsviruslast (< 100 000 Kopien/ml und ≥ 100 000 Kopien/ml) in den Interventionsarm (N = 283) oder den Vergleichsarm (N = 283) randomisiert.

Die Behandlung mit Rilpivirin + Cabotegravir Q1M und ABC/DTG/3TC erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformationen [3,4,17-19].

Der primäre Endpunkt der Studie ist das virologische Ansprechen (HIV-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 48. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs. Die Studie wurde 2016 begonnen und ist noch laufend. Der 1. Datenschnitt war nach 48 Wochen am 30.08.2018 und der 2. Datenschnitt nach 96 Wochen am 12.09.2019.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Fortführung der bisherigen ART (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ATLAS-2M		ATLAS		FLAIR	
	Rilpivirin + Cabotegravir Q2M	Rilpivirin + Cabotegravir Q1M	Rilpivirin + Cabotegravir Q1M	Fortführung der bisherigen Therapie <sup>a</sup>	Rilpivirin + Cabotegravir Q1M	Fortführung der bisherigen Therapie <sup>b</sup>
	N <sup>c</sup> = 327	N <sup>c</sup> = 327	N <sup>c</sup> = 310	N <sup>c</sup> = 308	N <sup>c</sup> = 283	N <sup>c</sup> = 283
Alter [Jahre], MW (SD)	k. A.	k. A.	42 (10)	43 (11)	36 (10)	36 (10)
< 35 Jahre, n (%)	84 (26)	98 (30)	80 (26)	80 (26)	143 (51)	145 (51)
35 bis < 50 Jahre, n (%)	154 (47)	143 (44)	162 (53)	132 (43)	107 (38)	109 (39)
≥ 50 Jahre, n (%)	89 (27)	86 (26)	66 (21)	96 (31)	33 (12)	29 (10)
Geschlecht [w / m], %	22 / 78	23 / 77	32 / 68	34 / 66	22 / 78	23 / 77
Abstammung, n (%)						
weiß	238 (73)	256 (78)	214 (69)	207 (67)	216 (76)	201 (71)
nicht weiß	89 (27)	71 (22)	94 (31)	101 (33)	67 (24)	80 (28)
fehlend	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)
Region, n (%)						
Nordamerika	118 (36)	135 (41)	93 (30)	107 (35)	47 (17)	62 (22)
Europa	165 (50)	155 (47)	145 (47)	146 (47)	213 (75)	192 (68)
andere	44 (13)	37 (11)	70 (23)	55 (18)	23 (8)	29 (10)
Baseline CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl [pro mm <sup>3</sup> ], MW (SD)	689 (266)	741 (289)	679 (257)	693 (289)	666 (272)	646 (253)
Baseline CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl [pro mm <sup>3</sup> ], n (%)						
< 350	k. A.	k. A.	23 (7)	27 (9)	19 (7)	27 (10)
350 bis < 500	k. A.	k. A.	56 (18)	57 (19)	64 (23)	60 (21)
≥ 500	k. A.	k. A.	229 (74)	224 (73)	200 (71)	196 (69)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Rilpivirin + Cabotegravir Q2M vs. Fortführung der bisherigen ART (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ATLAS-2M		ATLAS		FLAIR	
	Rilpivirin + Cabotegravir Q2M	Rilpivirin + Cabotegravir Q1M	Rilpivirin + Cabotegravir Q1M	Fortführung der bisherigen Therapie <sup>a</sup>	Rilpivirin + Cabotegravir Q1M	Fortführung der bisherigen Therapie <sup>b</sup>
	N <sup>c</sup> = 327	N <sup>c</sup> = 327	N <sup>c</sup> = 310	N <sup>c</sup> = 308	N <sup>c</sup> = 283	N <sup>c</sup> = 283
CDC-Kategorie zu Baseline, n (%)						
Klasse 1	k. A.	k. A.	229 (74)	224 (73)	200 (71)	196 (69)
Klasse 2	k. A.	k. A.	78 (25)	83 (27)	78 (28)	82 (29)
Klasse 3	k. A.	k. A.	1 (< 1)	1 (< 1)	5 (2)	5 (2)
ART-Vortherapie, n (%)						
PI + NRTI	k. A.	k. A.	51 (17)	54 (18)	0 (0)	0 (0)
NNRTI + NRTI	k. A.	k. A.	155 (50)	155 (50)	0 (0)	0 (0)
INI + NRTI	k. A.	k. A.	102 (33)	99 (32)	283 (100)	283 (100)
Dauer ART-Vortherapie [Monate], Median [Min; Max]	k. A.	k. A.	52 [7; 222]	52 [7; 257]	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>
Therapieabbruch <sup>e</sup> , n (%)	k. A. <sup>f</sup>	k. A. <sup>f</sup>	26 (8 <sup>g</sup> )	18 (6 <sup>g</sup> )	25 (9 <sup>g</sup> )	22 (8 <sup>g</sup> )
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<p>a. individuelle ART  b. bisherige Therapie: ABC/DTG/3TC oder DTG + 2 NRTI  c. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Für die Studie ATLAS-2M ausschließlich Patientinnen und Patienten, die zuvor mit einer ART und noch nicht mit Rilpivirin + Cabotegravir behandelt wurden. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.  d. Einschluss von therapienaiven Patientinnen und Patienten, welche in einer 20-wöchigen Induktionsphase mit initialem ART-Regime behandelt wurden  e. zu Woche 48, unklar ob Studien- oder Therapieabbruch  f. Anzahl der Therapieabbrüche für die Gesamtpopulation 36 (7) vs. 42 (8), keine Angabe für relevante Teilpopulation  g. eigene Berechnung</p> <p>3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ART: antiretrovirale Therapie; CD4<sup>+</sup>: Cluster of Differentiation 4-positiv; CDC: Center for Disease Control and Prevention; DTG: Dolutegravir; INI: Integrase-Inhibitor; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Protease-Inhibitor; Q1M: 1-mal im Monat; Q2M: alle 2 Monate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SOC: Standard of Care; w: weiblich</p>						

Die Angaben des pU zu den Patientencharakteristika der Studie ATLAS-2M in Modul 4 A des Dossiers sind unvollständig. Es liegen lediglich Angaben zu demografischen Charakteristika wie Geschlecht, Alter, Abstammung und Region vor. Angaben zu Krankheitsschwere und -dauer sowie zur Art und Dauer der Vortherapien fehlen weitgehend.

Die demografischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Armen der einzelnen Studien jeweils hinreichend ausgewogen. Die Patientinnen und Patienten in den 3 Studien waren überwiegend männlich (etwa 75 %) und weiß (etwa 70 %). Das Alter der Patientinnen und Patienten unterscheidet sich leicht zwischen den Studien. Knapp die Hälfte der Studienpopulation der Studien ATLAS-2M und ATLAS war zwischen 35 bis < 50 Jahre alt. Dagegen war die Hälfte der Studienpopulation der Studie FLAIR jünger als 35 Jahre.

Bei der Dauer der Vortherapie zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen den Studien FLAIR und ATLAS. In der Studie ATLAS lag die mediane Behandlungsdauer bei 52 Monaten. Im Gegensatz dazu wurden in die Studie FLAIR therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die in einer 20-wöchigen Induktionsphase mit einer ART behandelt wurden. Auch die Art der Vorbehandlung unterscheidet sich zwischen den Studien. Die Hälfte der Studienpopulation der Studie ATLAS erhielt eine vorherige ART basierend auf NNRTI + 2 NRTI. In der Studie FLAIR wurden alle Patientinnen und Patienten vor der Randomisierung mit einem INI + 2 NRTI (überwiegend ABC/DTG/3TC) vorbehandelt.

Für die Krankheitsschwere zu Studienbeginn zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Studien FLAIR und ATLAS. Die Patientinnen und Patienten wurden überwiegend der Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Kategorie Klasse 1 zugeordnet und wiesen eine Cluster of Differentiation 4-positive (CD4<sup>+</sup>)-Zellzahl  $\geq 500$  Zellen/mm<sup>3</sup> auf.

### **Fehlende Ähnlichkeitsprüfung der eingeschlossenen Studien**

Eine zentrale Voraussetzung für die Berücksichtigung von Studien im adjustierten indirekten Vergleich ist die Überprüfung der Ähnlichkeit [20-22]. Die Ähnlichkeitsannahme besagt, dass alle betrachteten Studien bezüglich möglicher Effektmodifikatoren über alle Interventionen hinweg vergleichbar sind. Dabei sind neben potenziellen Effektmodifikatoren (z. B. Patientencharakteristika, Studiencharakteristika, Interventionscharakteristika) auch methodische Faktoren (z. B. Endpunktcharakteristika) zu berücksichtigen [23].

Der pU untersucht die Ähnlichkeit der von ihm eingeschlossenen Studien in Modul 4 A nicht. Im Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1 „Indirekte Vergleiche auf Basis von RCTs“ wird lediglich die Studie FLAIR bzw. im Anhang 4-I werden die Studien FLAIR und ATLAS dargestellt. Es fehlt jegliche, die Ähnlichkeit prüfende, Aufarbeitung der Studie ATLAS-2M im Vergleich zu den Studien FLAIR und ATLAS. Der pU stellt lediglich fest, dass alle 3 RCT von ihm selbst durchgeführt worden seien und die Planung bezüglich des Designs und der Studienpopulation homogen sei. Daher seien die Voraussetzungen zur Anwendung der Bucher-Methodik per se als sehr gut erfüllt anzusehen.



Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Für die Studie ATLAS-2M liegen in Modul 4 A für die krankheitsspezifischen Patientencharakteristika kaum Informationen vor (siehe Tabelle 8). Damit ist schon die Voraussetzung für eine ausreichende Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien nicht gegeben. Zudem bestehen beispielsweise bereits zwischen den beiden Studien ATLAS und FLAIR auf der ART-Kante des indirekten Vergleichs teils deutliche Unterschiede in der Dauer und Art der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Der pU beschreibt selbst, dass alle 3 RCT von ihm durchgeführt wurden. Es ist daher davon auszugehen, dass ihm die in Modul 4 A fehlenden Angaben zu den krankheitsspezifischen Patientencharakteristika vorliegen und eine umfassende Prüfung der Ähnlichkeit möglich gewesen wäre. Es bleibt daher unklar, warum diese nicht in Modul 4 A dargestellt wurden.

Insgesamt führen die fehlenden Angaben zu den krankheitsspezifischen Patientencharakteristika in der Studie ATLAS-2M sowie die fehlende Ähnlichkeitsprüfung dazu, dass der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht verwertbar ist.

Neben den bereits beschriebenen Mängeln bei der Ähnlichkeitsprüfung, entspricht auch die Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht den Anforderungen der Dossievorlagen. Der pU beschränkt sich in Modul 4 A in Abschnitt 4.3.2.1 „Indirekte Vergleiche auf Basis von RCTs“ auf die Darstellung der Studie FLAIR bzw. in Anhang 4-I auf die Studien ATLAS und FLAIR. Eine vergleichende Darstellung der Operationalisierungen der Endpunkte und der Ergebnisse der Studie ATLAS-2M zusammen mit der Studie FLAIR bzw. mit den Studien ATLAS und FLAIR fehlt völlig. Der pU präsentiert für die von ihm herangezogenen Endpunkte jeweils lediglich Effektschätzer, 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert des indirekten Vergleichs.

Damit liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen von Rilpivirin + Cabotegravir Q2M im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dabei zeigen sich weder in den Analysen nach 48 Wochen mit den Studien ATLAS-2M, FLAIR und ATLAS noch in den Analysen nach 96 Wochen mit den Studien ATLAS-2M und FLAIR positive Effekte für Rilpivirin + Cabotegravir Q2M gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU hat in seinem Dossier das Anwendungsgebiet von Rilpivirin + Cabotegravir bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die mit HIV-1 infiziert und auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml), ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen NNRTI- oder INI-Klasse in der Vergangenheit und bei denen keine Umstellungsindikation vorliegt, nur partiell bearbeitet. Das Q1M-Behandlungsschema bearbeitet der pU nicht, obwohl 2 RCT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Für das Q2M-Behandlungsschema legt der pU einen indirekten Vergleich vor, der wegen methodischer Mängel für die Nutzenbewertung nicht geeignet ist. Für Patientinnen und

Patienten mit Umstellungsindikation hat der pU keine Daten vorgelegt. Insgesamt ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Rilpivirin + Cabotegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 9 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Rilpivirin + Cabotegravir im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 9: Rilpivirin + Cabotegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- oder INI-Klasse in der Vergangenheit	patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und gegebenenfalls von Nebenwirkungen <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.            b. Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellindikation stellt die Fortführung der bisherigen Therapie die angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Infektion mit dem HIV-1 stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation von Rilpivirin [24]. Rilpivirin wird in Kombination mit Cabotegravir zur Behandlung einer Infektion mit 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.

Der pU differenziert zudem Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation sowie Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation.

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU reklamiert für das Therapieregime Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir eine Therapievereinfachung durch seltenere Einnahmen als bei der Tabletteneinnahme, da keine zusätzliche orale ART erforderlich ist. Außerdem soll dadurch die Therapieadhärenz dauerhaft erhöht werden.

##### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen des pU wird in Tabelle 10 zusammenfassend dargestellt und anschließend näher erläutert.

Tabelle 10: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Patientenzahl
1	vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit HIV in Deutschland	/	74 100 (70 600–77 500)
2	vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit HIV in Deutschland ohne Resistenzen gegenüber INI oder NNRTI, davon Resistenzen gegenüber INI: 0,2 % Resistenzen gegenüber NNRTI: 7,8 %	92	68 172 (64 925–71 300)
3	GKV-Anteil	87,81	59 865 (57 037–62 611)
4	Patientinnen und Patienten ohne Umstellindikation Patientinnen und Patienten mit Umstellindikation	65,6 34,4	39 276 (37 421–41 079) 20 589 (19 616–21 533)

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV: humanes Immundefizienzvirus; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### **Schritt 1: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit HIV in Deutschland**

Für die Schätzung der Anzahl der vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit HIV zieht der pU Angaben aus dem Epidemiologischen Bulletin des Robert Koch-Instituts vom November 2020 heran [25]. Diesem ist eine Anzahl von 74 100 (95 %-KI: 70 600 bis 77 500) Patientinnen und Patienten mit einer erfolgreichen ART zum Ende 2019 zu entnehmen.

Der pU verzichtet auf eine Einschränkung auf erwachsene Patientinnen und Patienten, da die Anzahl der Kinder und Jugendlichen mit 233 vergleichsweise sehr gering sei.

### **Schritt 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit HIV in Deutschland ohne Resistenzen gegenüber INI oder NNRTI**

Im Anschluss zieht der pU diejenigen Patientinnen und Patienten ab, die Resistenzen gegenüber INI (0,2 %) oder NNRTI (7,8 %) aufweisen. Hierbei berücksichtigt der pU ausschließlich übertragene Resistenzen.

Für die übertragenen Resistenzen gegenüber INI zitiert der pU die Publikationen Zoufaly et al. (2017) [26] und Armenia et al. (2019) [27], denen der pU jeweils einen Anteil von 0,3 % [26] bzw. 0,18 % [27] entnimmt und auf dieser Basis einen Anteil von 0,2 % als plausible Schätzung ansetzt.

In der Publikation von Zoufaly et al. (2017) [26] wurden in Österreich 303 therapienaive Patientinnen und Patienten mit HIV eingeschlossen, deren Erstdiagnose zwischen 2008 und 2013 lag und die einen Resistenztest binnen 3 Monaten erfuhren.

In der Publikation von Armenia et al. (2019) [27] wurden 2224 INI-therapienaive Patientinnen und Patienten mit HIV, deren HIV-RNA > 50 Kopien/ml war, eingeschlossen. Das Ziel der Studie war es, die Prävalenz der INI-Resistenz in den Jahren 2007 bis 2017 in Italien zu ermitteln. Der pU gibt anhand dieser Publikation einen Anteil von 0,18 % an.

Für die übertragenen Resistenzen gegenüber NNRTI zitiert der pU die Publikation von Machnowska et al. (2019) [28] und entnimmt dieser Quelle einen Anteil von 7,8 %.

In der Summe verbleibt somit ein Anteil von 92 % ( $= 100 \% - 0,2 \% - 7,8 \%$ ) und eine Anzahl von 68 172 (64 925 bis 71 300) Patientinnen und Patienten ohne übertragene Resistenzen gegenüber INI oder NNRTI.

### **Schritt 3: GKV-Anteil**

Bei einem GKV-Anteil von 87,81 % [29,30] ergeben sich 59 865 (57 037 bis 62 611) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **Schritt 4: Differenzierung zwischen Patientinnen und Patienten ohne Umstellindikation und Patientinnen und Patienten mit Umstellindikation**

Im weiteren Schritt differenziert der pU zwischen Patientinnen und Patienten ohne Umstellungsindikation und Patientinnen und Patienten mit Umstellungsindikation.

Dazu zieht der pU mehrere internationale Publikationen mit der Angabe zu Gründen für Therapiewechsel und deren Anteile [31-37] heran, in denen Patientinnen und Patienten eine antiretrovirale Initialtherapie begonnen haben und für 1 Jahr nachbeobachtet wurden. Der pU wählt 1 Jahr als Follow-up-Zeitraum aus, da bei einer sehr langen Beobachtungszeit ein höherer Anteil an Therapiewechsel zu erwarten ist.

Der pU leitet einen Mittelwert von 34,4 % der Patientinnen und Patienten mit Umstellindikation ab und dementsprechend einen Anteil von 65,6 % der Patientinnen und Patienten ohne Umstellindikation.

Es ergeben sich somit 39 276 (37 421 bis 41 079) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ohne Umstellindikation und 20 589 (19 616 bis 21 533) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Umstellindikation.

#### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt rechnerisch nachvollziehbar, jedoch ist sie aufgrund einer Unterschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Resistenzen überschätzt. Die Gründe hierfür werden im Folgenden beschrieben.

#### ***Zu Schritt 2***

Da in den Publikationen von Zoufaly et al. (2017) [26] und Armenia et al. (2019) [27] sowie Machnowska et al. (2019) [28] therapienaive Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, werden ausschließlich übertragene Resistenzen betrachtet. Da die Zielpopulation diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind, wird für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation stattdessen der Anteil der Resistenzen benötigt, der aus therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten gewonnen wird.

Angaben zu diesem Anteil lassen sich für Deutschland aus der ClinSurv-Resistenzstudie [38] ableiten. Ziel dieser Erhebung ist es, Trends der übertragenen und erworbenen Resistenzen in den Jahren 2001 und 2011 im Bereich HIV zu untersuchen. 9528 Patientinnen und Patienten wurden eingeschlossen mit 4989 virale Sequenzen. Hiervon entstammte ca. die Hälfte der Sequenzen von therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten. Dieser ClinSurv-Resistenzstudie [38] ist zu entnehmen, dass jeweils 6,7 % und 35,6 % der therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten erworbene Resistenzen gegenüber INI bzw. NNRTI haben. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Studiendaten auf die Jahre 2001 bis 2011 beziehen und sich ein abnehmender Trend der erworbenen Gesamt- und NNRTI-Resistenzen

im Zeitverlauf gezeigt hat. Weiterhin ist möglich, dass ein Resistenztest nur bei den Patientinnen und Patienten durchgeführt wird, bei denen vermutlich Resistenzen vorliegen. Hierdurch können die Angaben aus dieser Studie eine Überschätzung darstellen.

#### ***Zu Schritt 4***

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Umstellindikation zu berechnen, zieht der pU im Schritt 4 mehrere internationale Publikationen [31-37] heran, in denen Patientinnen und Patienten eine antiretrovirale Initialtherapie begonnen haben. Hier ist fraglich, ob die aus den Studien gewonnenen Anteilswerte auf die therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten übertragen lassen.

#### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht von einem Anstieg der Prävalenz aus, da die Inzidenz größer ist als die Anzahl der Todesfälle.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 11 in Verbindung mit Tabelle 12.

#### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat eine patientenindividuelle ART unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und gegebenenfalls von Nebenwirkungen, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Daraufhin stellt der pU die Kosten sowohl für eine Therapie mit Umstellungsindikation als auch ohne Umstellungsindikation dar. Da keine Unterschiede zwischen den 2 Darstellungen bestehen, werden die Kosten in der vorliegenden Dossierbewertung nicht separat für eine Therapie mit Umstellungsindikation als auch ohne Umstellungsindikation dargestellt.

Analog den Tragenden Gründen zum Beschluss von Dolutegravir/Lamivudin [39] stellt der pU für die individuelle ART beispielhaft die Jahrestherapiekosten für Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (FTC/TDF) als eine kostengünstige Option und Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin als eine kostenintensive Option dar.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [24,40-45].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Therapie aus. Das 1. Jahr wird nicht dargestellt, stattdessen wird die Erhaltungstherapie dargestellt.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen außer für Rilpivirin und Cabotegravir den Fachinformationen [24,40-45].

Für Cabotegravir gibt der pU in der Erhaltungsphase eine Dosierung von 600 mg als intramuskuläre Injektion alle 2 Monate an und für Rilpivirin eine Dosierung von 900 mg als intramuskuläre Injektion alle 2 Monate an. Dies ist korrekt. Jedoch fehlt die Darstellung des Verbrauchs im Falle monatlicher Injektionen gemäß Fachinformationen [24,40]. Demnach ist für Cabotegravir in der Erhaltungsphase eine Dosierung von 400 mg und für Rilpivirin eine Dosierung von 600 mg als intramuskuläre Injektion monatlich möglich.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cabotegravir in einer Durchstechfalsche mit 600 mg und von Rilpivirin in einer Durchstechfalsche mit 900 mg geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2021, der erstmaligen Listung, wieder. Für Cabotegravir 400 mg und von Rilpivirin 600 mg gibt es in der Lauer-Taxe zum aktuellen Zeitpunkt (01.06.2021) keinen Eintrag.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2021 wieder.

Die Wirkstoffkombination FTC/TDF unterliegt dem Festbetrag. Der pU berücksichtigt korrekterweise den Festbetrag, jedoch nicht den Herstellerrabatt.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Nevirapin setzt der pU Kosten für die Bestimmung der Aspartat-Aminotransferase und der Alanin-Aminotransferase in der Erhaltungstherapie an. Für alle anderen Wirkstoffe setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 13.

Für Rilpivirin in Kombination mit Cabotegravir ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 12 404,40 €. Diese Angabe ist im Falle 2-monatlicher Injektionen plausibel. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten im Falle monatlicher Injektionen fehlen. Hierfür sind keine entsprechenden Kostenangaben in der Lauer-Taxe zum Zeitpunkt der Dossierbewertung am 01.06.2021 vorhanden.

Die Jahrestherapiekosten von Nevirapin beinhalten die Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Jahrestherapiekosten beinhalten sowohl für die zu bewertende Therapie als auch die restlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien ausschließlich die Arzneimittelkosten. Diese sind abgesehen vom vernachlässigten Herstellerrabatt von FTC/TDF plausibel.

Aufgrund der patientenindividuellen Vorbehandlung und gegebenenfalls Nebenwirkungen können auch andere als die vom pU gewählten Wirkstoffkombinationen als ART infrage kommen. Dementsprechend können die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie von den Angaben des pU abweichen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Ralpivirin.

Der pU nennt Kontraindikation gemäß Fachinformation [24]. Außerdem gibt er an, dass weitere Einschränkungen aufgrund der patientenindividuellen Vorgeschichte vorliegen können.



## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Rilpivirin wird in Kombination mit Cabotegravir für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet, die unter ihrem stabilen aktuellen antiretroviralen Therapieschema virussupprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Die Patientinnen und Patienten dürfen keine derzeitigen oder früheren Hinweise auf Virusresistenzen gegen NNRTIs oder INIs aufweisen und es darf bei diesen Inhibitoren zu keinem virologischen Versagen gekommen sein.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 11 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 11: Rilpivirin + Cabotegravir – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- oder INI-Klasse in der Vergangenheit	patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und gegebenenfalls von Nebenwirkungen <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für Patientinnen und Patienten ohne Umstellindikation stellt die Fortführung der bisherigen Therapie die angemessene Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 12: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Rilpivirin + Cabotegravir	Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	59 865 (57 037–62 611)	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt aufgrund einer Unterschätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Resistenzen überschätzt.
<p>a. Angabe des pU            GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonukleinsäure</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 13: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Rilpivirin + Cabotegravir	Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	12 404,40	0	0	12 404,40	Diese Angabe ist im Falle 2-monatlicher Injektionen plausibel. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten im Falle monatlicher Injektionen fehlen. Hierfür sind keine entsprechenden Kostenangaben in der Lauer-Taxe zum Zeitpunkt der Dossierbewertung am 01.06.2021 vorhanden.
patientenindividuelle ART <sup>b</sup>	Erwachsene mit einer HIV-1-Infektion, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	5242,25–20 052,54	0–2,00 <sup>c</sup>	0	5244,25–20 052,54	Die angegebenen Jahrestherapiekosten für die vom pU beispielhaft gewählten Therapieregime sind abgesehen vom vernachlässigten Herstellerrabatt von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil plausibel. Aufgrund der patientenindividuellen Vorbehandlung und Resistenzbildungen können auch andere als die vom pU gewählten Wirkstoffkombinationen als ART infrage kommen. Dementsprechend können die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie von den Angaben des pU abweichen.
<p>a. Angaben des pU  b. Der pU macht beispielhaft Angaben zu Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil als kostengünstige zweckmäßige Vergleichstherapie und Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin als kostenintensive zweckmäßige Vergleichstherapie.  c. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von 2,00 € fallen beim Wirkstoff Nevirapin an.</p> <p>ART: antiretrovirale Therapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; HIV-1: humanes Immundefizienzvirus Typ 1; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: nicht nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RNA: Ribonukleinsäure</p>						

#### **4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„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**

*REKAMBYS 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 REKAMBYS 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 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 (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 1: Empfohlene orale Einleitungsphase und zweimonatliches Dosierungsschema bei erwachsenen Patienten*

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

#### *Versäumte Dosen*

*Patienten, die einen Injektionstermin versäumen, sollten klinisch neu beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die Wiederaufnahme der Therapie angebracht ist. Siehe Tabelle 2 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 ( $\pm 7$  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 ( $\pm 7$  Tage) ein alternatives orales Therapieschema eingeleitet werden.

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für REKAMBYS nach versäumten Injektionen oder oraler Therapie für Patienten mit zweimonatlichem Injektionsschema

<b>Versäumter Injektionstermin</b>	<b>Vergangene Zeit seit der letzten Injektion</b>	<b>Empfehlung (alle Injektionen mit 3 ml)</b>
<b>Injektion 2 (Monat 3)</b>	<b><math>\leq 2</math> Monate</b>	Setzen Sie so bald wie möglich die Injektionsdosis von 900 mg fort und fahren Sie dann mit dem zweimonatlichen Injektionsschema fort.
	<b><math>&gt; 2</math> Monate</b>	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.
<b>Injektion 3 oder später (ab Monat 5)</b>	<b><math>\leq 3</math> Monate</b>	Setzen Sie so bald wie möglich die Injektionsdosis von 900 mg fort und fahren Sie dann mit dem zweimonatlichen Injektionsschema fort.
	<b><math>&gt; 3</math> Monate</b>	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  $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  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 Ralpivirin-Injektion**

*Restkonzentrationen von Ralpivirin 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 Ralpivirin-Resistenz, HIV-1-Subtyp A6/A1 oder BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Bei Patienten mit einer unvollständigen oder unklaren Behandlungshistorie ohne Resistenzanalysen vor Therapiestart ist entweder bei einem BMI von  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 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 Ralpivirin 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.“

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Janssen, ViiV Healthcare. Rekambys 600 mg/- 900 mg Depot-Injektionssuspension [online]. 2021 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. ViiV Healthcare. Vocabria 400 mg/600 mg Depot-Injektionssuspension [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. ViiV Healthcare. A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Cabotegravir (CAB) Long Acting (LA) Plus (+) Rilpivirine (RPV) LA Versus BIKTARVY® (BIK) in Participants With Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Who Are Virologically Suppressed (SOLAR) [online]. 2021 [Zugriff: 10.06.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04542070>.
6. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
7. ViiV Healthcare. Efficacy, Safety and Tolerability Study of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine (CAB LA + RPV LA) in Human-immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) Infected Adults [online]. 2020 [Zugriff: 12.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299049>.
8. ViiV Healthcare. A Phase IIIb, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Non-inferiority, Open-label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine Administered Every 8 Weeks or Every 4 Weeks in HIV-1-infected Adults who are Virologically Suppressed [online]. [Zugriff: 12.05.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2017-002946-62](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002946-62).
9. Overton ET, Richmond G, Rizzardini G et al. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. Lancet 2021; 396(10267): 1994-2005. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32666-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32666-0).

10. ViiV Healthcare. Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Switching to Long-acting Cabotegravir Plus Long-acting Rilpivirine From Current Antiretroviral Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-infected Adults [online]. 2020 [Zugriff: 12.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951052>.
11. ViiV Healthcare. A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, noninferiority, open-label study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to long-acting cabotegravir plus longacting rilpivirine from current INI-, NNRTI-, or PI-based antiretroviral regimen in HIV-1-infected adults who are virologically suppressed [online]. [Zugriff: 12.05.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001647-39](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001647-39).
12. Swindells S, Andrade-Villanueva JF, Richmond GJ et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. *N Engl J Med* 2020; 382(12): 1112-1123. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1904398>.
13. ViiV Healthcare. Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch From an Integrase Inhibitor in HIV-1 Infected Therapy Naive Participants [online]. 2020 [Zugriff: 12.05.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938520>.
14. ViiV Healthcare. A Phase III, Randomized, Multicenter, Parallel-group, Open- Label Study Evaluating the Efficacy, Safety, and Tolerability of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of Virologic Suppression Following Switch from an Integrase Inhibitor Single Tablet Regimen in HIV-1 Infected Antiretroviral Therapy Naive Adult Participants [online]. [Zugriff: 12.05.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-001646-25](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001646-25).
15. Orkin C, Arasteh K, Gorgolas Hernandez-Mora M et al. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2020; 382(12): 1124-1135. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1909512>.
16. Orkin C, Oka S, Philibert P et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. *Lancet HIV* 2021; 8(4): e185-e196. [https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30340-4](https://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30340-4).
17. Janssen. EDURANT 25 mg Filmtabletten [online]. 2019 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. ViiV Healthcare. Vocabria 30 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
19. ViiV Healthcare. Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 28.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
21. Kiefer C, Sturtz S, Bender R. A simulation study to compare different estimation approaches for network meta-analysis and corresponding methods to evaluate the consistency assumption. BMC Med Res Methodol 2020; 20(1): 36. <https://dx.doi.org/10.1186/s12874-020-0917-3>.
22. Song F, Loke YK, Walsh T et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.b1147>.
23. Cope S, Zhang J, Saletan S et al. A process for assessing the feasibility of a network meta-analysis: a case study of everolimus in combination with hormonal therapy versus chemotherapy for advanced breast cancer. BMC Med 2014; 12: 93. <https://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-12-93>.
24. European Medicines Agency. EPAR Rekambys - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021.
25. Robert Koch-Institut. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2019. Epidemiologisches Bulletin 2020; 48.
26. Zoufaly A, Kraft C, Schmidbauer C et al. Prevalence of integrase inhibitor resistance mutations in Austrian patients recently diagnosed with HIV from 2008 to 2013. Infection 2017; 45(2): 165-170. <https://dx.doi.org/10.1007/s15010-016-0936-5>.
27. Armenia D, Gori C, Bertoli 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). 2019.
28. Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. PLoS One 2019; 14(1): e0209605. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0209605>.
29. Bmg. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln\_KF10 Bund\_Juli 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2020Bund\\_Juli\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf).
30. Destatis. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011\_Bevölkerungsstand zum 30.06.2020 [online]. 2021 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

31. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients. *HIV Med* 2010; 11(2): 104-113. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1293.2009.00750.x>.
32. Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R et al. Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 71(3): 263-271. <https://dx.doi.org/10.1097/QAI.0000000000000849>.
33. Elzi L, Marzolini C, Furrer H 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. <https://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2009.432>.
34. Lewis JM, Smith C, Torkington 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): 401-407. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2017.01.012>.
35. Mocroft A, Phillips AN, Soriano V 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): 743-752. <https://dx.doi.org/10.1089/aid.2005.21.743>.
36. Vo TT, Ledergerber B, Keiser O 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): 1685-1694. <https://dx.doi.org/10.1086/588141>.
37. Yuan Y, L'Italien G, Mukherjee J et al. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med* 2006; 7(3): 156-162. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1293.2006.00355.x>.
38. Schmidt D, Kollan C, Fatkenheuer G 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. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104474>.
39. 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.
40. European Medicines Agency. EPAR Vocabria - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2020.
41. Gilead Sciences Limited International. Fachinformation zu Emtriva 200 mg Hartkapseln [online]. 2019 [Zugriff: 22.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008147>.
42. Gilead Sciences Limited International. Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 22.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008817>.

43. Hormosan Pharma. Fachinformation zu Nevirapin-Hormosan 200 mg Tabletten [online]. 2019 [Zugriff: 22.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014606>.
44. ViiV Healthcare. Fachinformation zu Ziagen 300 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 22.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006283>.
45. ViiV Healthcare. Fachinformation zu Maraviroc [online]. 2020 [Zugriff: 22.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010596>.

## Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### 1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(cabotegravir OR GSK-1265744 OR GSK1265744 OR GSK744 OR GSK-744) AND (rilpivirine OR TMC278 OR TMC-278)

#### 2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(cabotegravir* OR GSK-1265744 OR (GSK 1265744) OR GSK1265744 OR GSK744 OR GSK-744 OR (GSK 744)) AND (rilpivirine* OR TMC278 OR TMC-278 OR (TMC 278))

#### 3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
cabotegravir AND rilpivirine OR cabotegravir AND TMC278 OR cabotegravir AND TMC-278 OR cabotegravir AND TMC 278 OR GSK-1265744 AND rilpivirine OR GSK-1265744 AND TMC278 OR GSK-1265744 AND TMC-278 OR GSK-1265744 AND TMC 278 OR GSK 1265744 AND rilpivirine OR GSK 1265744 AND TMC278 OR GSK 1265744 AND TMC-278 OR GSK 1265744 AND TMC 278 OR GSK1265744 AND rilpivirine OR GSK1265744 AND TMC278 OR GSK1265744 AND TMC-278 OR GSK1265744 AND TMC 278 OR GSK744 AND rilpivirine OR GSK744 AND TMC278 OR GSK744 AND TMC-278 OR GSK744 AND TMC 278 OR GSK-744 AND rilpivirine OR GSK-744 AND TMC278 OR GSK-744 AND TMC-278 OR GSK-744 AND TMC 278 OR GSK 744 AND rilpivirine OR GSK 744 AND TMC278 OR GSK 744 AND TMC-278 OR GSK 744 AND TMC 278



## **Anhang B Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Schleenvoigt, Benjamin	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

<b>Institution</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Anonym; Deutsche Aidshilfe	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?