Dokumentvorlage, Version vom 04.04.2024

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabotegravir (Vocabria)

ViiV Healtcare GmbH

Modul 3 A

Langwirksame antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg

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

Stand: 07.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 3
Abbildungsverzeichnis ... 5
Abkürzungsverzeichnis ... 6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen ... 9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 71
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 76
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 81
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 108
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 109
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 110
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 112
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 112
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 112
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 113
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 118

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben 119
3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6 120

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Immunologische Kategorien der HIV-Infektion basierend auf der Anzahl der CD4+-T-Lymphozyten 16
Tabelle 3-2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation basierend auf der klinischen Symptomatik 17
Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe und ihre Zuordnung zur jeweiligen Wirkstoffklasse 22
Tabelle 3-4: In Deutschland verfügbare Fixkombinationen antiretroviraler Wirkstoffe 23
Tabelle 3-5: Anzahl von Patient*innen mit HIV-1-Neudiagnosen pro Jahr und Geschlecht (Inzidenz) 34
Tabelle 3-6: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 2017 – 2023 (Prävalenz; ausgenommen 2022) 36
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten*innen in der Zielpopulation 37
Tabelle 3-8: Überblick über die in die Berechnung einbezogenen Angaben zum Anteil der Patient*innen mit übertragenen INI- oder NNRTI-Resistenzen 40
Tabelle 3-9: Jährliche HIV-1-Neudiagnosen bei Jugendlichen, die im Jahr 2025 12 – 17 Jahre alt sind 43
Tabelle 3-10: Patientenzahlen in früheren Verfahren zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet 45
Tabelle 3-11: Entwicklung der GKV-Zielpopulation in den Jahren 2025 – 2030 47
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 48
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 60
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 63
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 68
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 71
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 73
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient*in) 74
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient*in) 75
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosierung während des zweimonatlichen intramuskulären Dosierungsschemas 83

Tabelle 3-21: Dosierungsempfehlungen zur Wiederaufnahme der Vocabria-Injektion nach versäumten Injektionen oder nach oraler Überbrückungstherapie („*oral bridging*“) für Patienten mit zweimonatlichem Injektionsschema 84
Tabelle 3-22: Arzneimittelwechselwirkungen 90
Tabelle 3-23: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen[1] 93
Tabelle 3-24: Empfohlenes Dosierungsschema 97
Tabelle 3-25: Arzneimittelwechselwirkungen 102
Tabelle 3-26: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen[1] 106
Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Vocabria) 110
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 113
Tabelle 3-29 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet 120

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion Quelle: modifiziert nach (3) 15

Abbildung 3-2: Replikationszyklus eines HI-Virus sowie Angriffspunkte antiretroviraler Wirkstoffe 21

Abbildung 3-3: Entwicklung der HIV-1-Neudiagnosen bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren in Deutschland im Zeitraum von 2001 – 2024 (Stand: 09.01.2025) 35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
/COBI	Geboostert mit Cobicistat
/r	Geboostert mit Ritonavir
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
ADR	Erworbene Resistenz (*acquired drug resistance*)
AIDS	*Acquired Immune Deficiency Syndrome*
ALT	Alanin-Aminotransferasen
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferasen
ATV	Atanzanavir
AUC	*Area Under the Curve*
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
AZT	Zidovudin
BCRP	*Breast Cancer Resistance Protein*
BIC	Bictegravir
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	*Body-Mass-Index*
CAB	Cabotegravir
CCR5	C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	*Cluster of Differentiation 4*
CDC	*Center of Disease Control and Prevention*
CMV	Cytomegalovirus
COBI	Cobicistat
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
CYP	Cytochrom P450
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOR	Doravirin
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir

DUS	*Drug Utilisation Study*
EACS	*European AIDS Clinical Society*
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EE	Ethinylestradiol
EFV	Efavirenz
EIDB	*EuResist Integrated Database*
EPAR	*European Public Assessment Report*
ETV	Etravirin
EU	Europäische Union
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA-B*5701	Humane Leukozyten-Antigenvariante-B*5701
IfSG	Infektionsschutzgesetzes
INI	Integrase-Inhibitor
ISR	*Injection site reaction*
IU	International Unit
Kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LA	Langwirksam *(Long-Acting)*
LAS	Persistierende generalisierte Lympadenopathie
LNG	Levonorgestrel
LPFV	*Last patient first visit*
LPI	*Last patient in*
LPV	Lopinavir
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (*Marketing Authorisation Holder)*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*

Mg	Milligramm
Ml	Milliliter
MVC	Maraviroc
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
OAT	Organische Anionentransporter
OHL	Orale Haarleukoplakie
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
PZN	Pharmazentralnummer
RAL	Raltegravir
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
RNA/RNS	Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*)
RPV	Rilpivirin
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
T20	Enfuvirtid
TAF	Tenofoviralafenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TDR	Übertragenen Resistenz (transmitted drug resistance)
TPV	Tipranavir
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
WHO	*World Health Organization*
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

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

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

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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

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

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Cabotegravir (CAB, Vocabria) in Kombination mit Rilpivirin (RPV, Rekambys) ist angezeigt zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von mindestens 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-l-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (1, 2). Entsprechend der Zulassungserweiterung von Cabotegravir auf Jugendliche vom 13.01.2025 umfasst die für das vorliegende Nutzendossier relevante Zielpopulation vorbehandelte jugendliche Patient*innen im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg mit einer HIV-1-Infektion, die stabil virologisch supprimiert sind (HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml). Außerdem dürfen Patient*innen innerhalb der Zielpopulation bisher kein Therapieversagen auf NNRTI oder INI gehabt haben und es darf keine aktuelle oder zurückliegende Evidenz für Resistenzen gegenüber NNRTI oder INI vorliegen.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet (AWG) ist eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen (3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im Beratungsgespräch vom 10. Juli 2024 (Vorgangsnummer: 2024-B-110) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die zVT für das langwirksame Therapieregime Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin (CAB + RPV) entsprechend der vom G-BA im Rahmen der Verfahrensordnung festgelegten Kriterien diskutiert. Die finale Niederschrift der Beratung wurde ViiV Healthcare am 24. Juli 2024 übermittelt (3).

Im Zuge dieses Beratungsgesprächs wurde eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen als zVT festgelegt. Die Festlegung kann der Niederschrift zum o. g. Beratungsgespräch entnommen werden (3).

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.um Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 400 mg/600 mg Depot-Injektionssuspension, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023252. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
2. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 30 mg Filmtabletten, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023253/vocabria-30-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
3. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2024-B-110 - Cabotegravir/Rilpivirin zur Behandlung einer HIV-Infektion bei immunsuppremierten Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren (24. Juli 2024). 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Infektion mit dem HI-Virus ist ursächlich für die Entwicklung des erworbenen Immunschwächesyndroms (*Acquired Immune Deficiency Syndrome,* AIDS). Eine unbehandelte HIV-1-Infektion führt durch die schrittweise Abtötung von Immunzellen zu einem geschwächten Immunsystem, welches nicht mehr in der Lage ist, Krankheitserreger abzuwehren sowie krankhafte Vorgänge im Körper zu verhindern. Infolgedessen führt die unbehandelte Infektion mit HIV-1 zu schweren gesundheitlichen Komplikationen (AIDS) und schließlich zum Tod.

HIV und Pathophysiologie der HIV-Infektion

Das HI-Virus wurde erstmals 1983 beschrieben (1, 2). Es gehört zur Klasse der Retroviren, die mittels reverser Transkription ihr virales Ribonukleinsäure (RNS) -Genom in Desoxyribonukleinsäure (DNS) umschreiben können, um dieses mittels des viralen Enzyms Integrase in das menschliche DNS-Genom einbringen zu können. Von zellulären Enzymen kann jetzt das sogenannte Provirus (integriertes HI-Virus) abgelesen werden. Die infizierte Zelle selbst stellt infolgedessen sowohl virales Erbgut als auch die viralen Proteine her und ermöglicht so die Vermehrung des Virus. Der zentrale Prozess der HIV-Pathogenese ist die Integration in das Wirtsgenom, wodurch die Infektion irreversibel und unheilbar wird. HIV infiziert maßgeblich CD4 (*Cluster of Differentiation 4*)-positive Immunzellen, da das Virus das CD4-Protein als Rezeptor nutzt. Diese CD4+-Zellen sind von großer Bedeutung für die Aktivierung und Organisation des menschlichen Immunsystems bei der Abwehr von Infektionen (3, 4).

Die Übertragung von HIV erfolgt primär durch sexuellen Kontakt mit einer HIV-infizierten Person, kann aber auch durch gebrauchte Spritzen bei intravenösem Drogengebrauch oder durch die Mutter-Kind-Übertragung, also durch eine HIV-infizierte Mutter auf ihr Neugeborenes, übertragen werden. Äußerst seltene Übertragungswege sind dagegen Bluttransfusionen oder der Kontakt von infiziertem Blut mit offenen Wunden oder Schleimhäuten (3).

Bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren ist die Mutter-Kind-Übertragung, auch vertikale Übertragung genannt, der dominierende Infektionsweg (5). Die Wahrscheinlichkeit einer

Übertragung des Virus korreliert dabei stark mit der Viruslast der infizierten Mutter. Durch eine effektive antiretrovirale Therapie (ART) der Mutter kann eine HIV-Transmission auf das Kind weitgehend verhindert werden (3, 6, 7).

Verlauf der HIV-Infektion

Infolge einer Infektion bzw. Exposition mit HIV tritt nach einer Inkubationszeit von zwei bis vier Wochen das akute retrovirale Syndrom auf (Primärinfektion), dessen Symptomatik unspezifisch und variabel ist, sodass eine HIV-Infektion oft nicht erkannt wird. Typisch sind grippeähnliche Symptome wie Lymphknotenschwellung, Fieber, makulopapulöses Exanthem und Myalgien. In dieser akuten Phase kommt es zu einem schnellen Anstieg der Viruslast bei gleichzeitigem Absinken der CD4+-Zellzahl. In der Regel klingt diese Phase nach wenigen Wochen ab, die Viruslast sinkt und die CD4+-Zellzahl steigt wieder an. Gleichzeitig können HIV-spezifische Antikörper nachgewiesen werden und die anfänglichen Leitsymptome gehen zurück (siehe Abbildung 3-1) (3, 5).

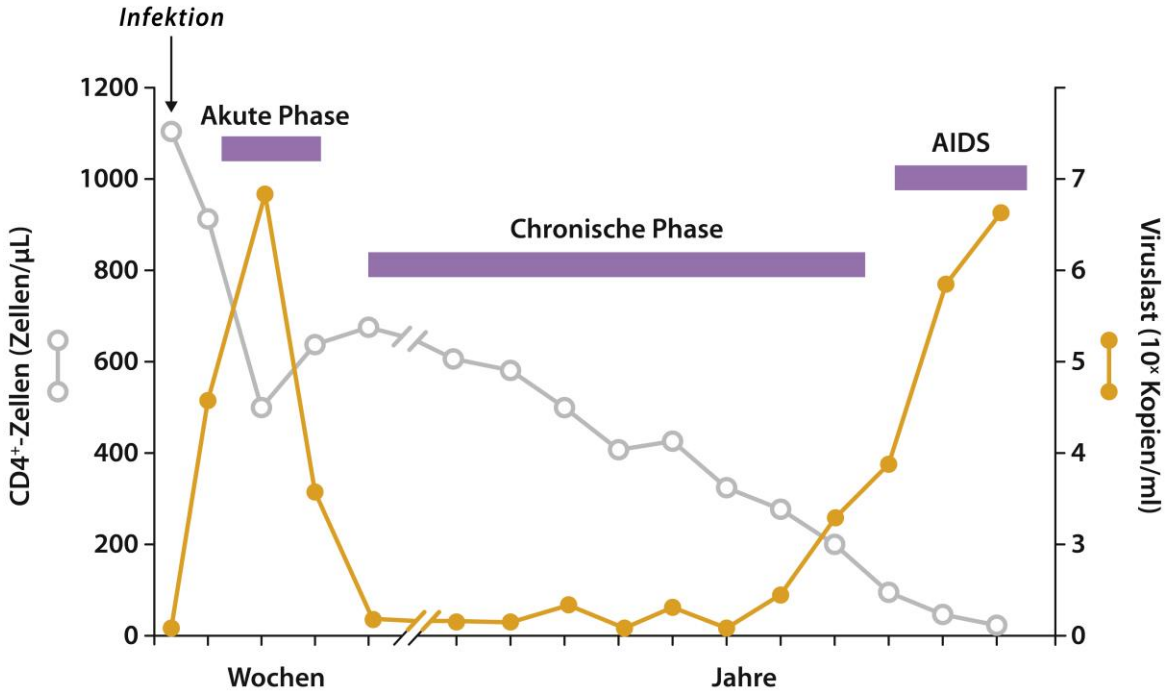

Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion
Quelle: modifiziert nach (3)

An die akute Phase schließt sich die **chronische Phase** an, die sich in der Regel über mehrere Jahre erstrecken kann (siehe Abbildung 3-1). Während dieser Phase ist der/die Patient/Patientin anfänglich meist frei von Symptomen. Das Immunsystem kann die Virusreplikation stabil auf einem niedrigen bis moderaten Niveau halten, dennoch kommt es im Verlauf zu einem stetigen

Verlust von CD4+-Zellen, da diese durch die Infektion zerstört werden. Dieser Verlust an CD4+-Zellen führt allmählich zu einem Immundefekt, der einen kontinuierlichen Anstieg der Viruslast zur Folge hat. Letztlich führt die reduzierte CD4+-Zellzahl zu einer zunehmenden Schwächung des Immunsystems, die sich in spezifischen und für eine Immunschwäche typischen Erkrankungen wie Soor, oraler Haarleukoplakie oder Herpes Zoster äußert (3).

Mit dem Auftreten sogenannter „AIDS-definierender Erkrankungen" ist das **Endstadium** der HIV-Infektion bzw. des Immundefekts erreicht. Eine hohe Viruslast, eine niedrige CD4+-Zellzahl und das Auftreten opportunistischer Infektionen/Erkrankungen kennzeichnen das AIDS-Vollbild. Unbehandelt führt das letztlich zum Tod (3). Zwischen der Primärinfektion und AIDS vergehen ohne antiretrovirale Behandlung im Median ca. acht bis zehn Jahre (3).

Klassifikationsschemata und Einteilung

Um die Krankheitsphasen der HIV-Infektion zu charakterisieren, wurde im Jahr 1993 die sogenannte *Center of Disease Control and Prevention* (CDC)-Klassifikation eingeführt, die den Schweregrad der HIV-Infektion gemäß CD4+-Zellzahl und klinischer Symptomatik in verschiedene Kategorien einteilt (8). Die CDC-Klassifikation wird auch in der Deutsch-Österreichischen Leitlinie aufgegriffen (9). Konkret erfolgt die Einteilung einer HIV-Infektion entsprechend der CDC-Klassifikation in die immunologischen Kategorien 1/2/3 basierend auf der CD4+-Zellzahl (Tabelle 3-1) und in die klinischen Kategorien A/B/C basierend auf der klinischen Symptomatik (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-1: Immunologische Kategorien der HIV-Infektion basierend auf der Anzahl der CD4+-T-Lymphozyten

Immunologische Kategorie	**CD4+-Zellzahl**
1: Kein Nachweis einer Immunsuppression	≥ 500/µl oder ≥ 26 % der Gesamtlymphozyten*
2: Nachweise einer moderaten Immunsuppression	200 – 499/µl oder 14 – 25 % der Gesamtlymphozyten*
3: Schwere Immunsuppression	< 200/µl oder < 14 % der Gesamtlymphozyten*

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

Quellen: (8, 9)

Abkürzungen: CD4: *Cluster of Differentiation 4*

Tabelle 3-2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation basierend auf der klinischen Symptomatik

Kategorie A:	Asymptomatische HIV-Infektion: • Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion • Persistierende generalisierte Lympadenopathie (LAS)
Kategorie B:	Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen: • Bazilläre Angiomatose • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses • Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom • Idiopathische thrombozytopenische Purpura • Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5°C oder ein > Monat bestehende Diarrhoe • Listeriose • Orale Haarleukoplakie (OHL) • Oropharyngeale Candidose • Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Periphere Neuropathie
Kategorie C:	AIDS-definierende Erkrankungen: • Bakterielle Infektionen, mehrfach oder rezidivierend* • Candidose der Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal • CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Sichtverlust) • Enzephalopathie, HIV-bedingt • Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis) • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Kaposi-Sarkom • Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Lymphom, Burkitt • Lymphom, immunoblastisches

	• Lymphom, primär zerebral • Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis-Pneumonie • Pneumonien, bakteriell rezidivierend (>2 innerhalb eines Jahres) • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie • Salmonellen-Septikamie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting-Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv
* Ausschließlich bei Patient*innen im Alter von unter sechs Jahren Quellen: (3) Abkürzungen: CMV: Cytomegalovirus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; LAS: Persistierende generalisierte Lympadenopathie; OHL: Orale Haarleukoplakie.	

Bei einem Fortschreiten der Erkrankung können Patient*innen in ein höheres Stadium hochgestuft werden, eine Rückstufung aufgrund einer Verbesserung des klinischen oder immunologischen Status ist jedoch nicht möglich. Somit wird durch die Klassifizierung jeweils der jemals schlechteste Zustand angegeben. Dieser spiegelt unter Umständen nicht den aktuellen Gesundheitszustand wider. Insgesamt dient die CDC-Klassifikation als Orientierungshilfe zur Beurteilung des Schweregrades der HIV-Infektion (3).

Die *World Health Organization* (WHO) verwendet eine der CDC-Klassifikation ähnlichen Klassifizierung, die ebenfalls die immunologische und klinische Bewertung miteinander kombiniert (10).

Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede

Die aktuelle Deutsch-Österreichische Leitlinie unterscheidet in ihren Therapieempfehlungen generell nicht zwischen den Geschlechtern (9). Diesem Grundsatz folgt der G-BA beispielsweise auch in seinem Beschluss zu Rilpivirin (Edurant®), nachdem „vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint“ (11).

Die HIV-Infektion im Kindes- und Jugendalter unterscheidet sich von solchen im Erwachsenenalter in Hinblick auf Infektionswege, die Virusdynamik, die Reife des Immunsystems und den natürlichen Verlauf der Erkrankung (9). Altersspezifische Unterschiede spielen daher eine entscheidende Rolle in der Behandlung. Ähnlich wie bei Erwachsenen treten bei Kindern und Jugendlichen während der akuten HIV-Infektion unspezifische Symptome wie Fieber oder Lymphknotenschwellungen auf. Darüber hinaus können bei Kindern weitere unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Kopfschmerzen und

Hautausschläge auftreten. Die HIV-Infektion bei Kindern verläuft allerdings deutlich aggressiver als bei Erwachsenen, was teilweise auf das unausgereifte Immunsystem zurückzuführen ist (12, 13). Während bei Erwachsenen die Viruslast nach der akuten Phase abnimmt und über viele Jahre stabil bleibt, kann sie bei Kindern in den ersten Monaten nach der Infektion stark ansteigen und Werte erreichen, die deutlich höher sind als bei Erwachsenen (14). Dabei sinkt und stabilisiert sich die Viruslast insbesondere bei sehr jungen Kindern wenn überhaupt nur langsam (5). Etwa ab dem fünften Lebensjahr beginnen sich bei Kindern mit HIV-Infektion die CD4+-Zellzahlen sowie die HIV-RNS-Werte denen von jungen Erwachsenen anzugleichen (5). Dementsprechend empfiehlt die aktuelle Deutsch-Österreichischen Leitlinie für Jugendliche ab 12 Jahren eine Behandlung wie bei Erwachsenen, da ihre physiologischen Parameter und das Ansprechen auf die Therapie ähnlich sind (9).

Auch innerhalb der Altersgruppe der Jugendlichen zeigen sich Unterschiede abhängig vom Infektionszeitpunkt. Bei Jugendlichen, bei denen die Primärinfektion perinatal erfolgt ist, ist die Krankheitsprogression meist weit fortgeschritten und führt zu irreversiblen Beeinträchtigungen des Immunsystems, die mit verzögertem Wachstum und einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen einhergehen (9). Jugendliche, die sich später im Leben, beispielsweise im Alter von 12 – 17 Jahren, auf anderem Weg infiziert haben, beginnen ihre ART in der Regel mit einem robusteren Immunsystem und zeigen eine bessere Immunantwort auf die Therapie. Dennoch erleben diese Jugendlichen häufig eine verzögerte Pubertät (9, 15). Kinder und Jugendliche mit HIV-Infektion in Deutschland sind fast ausschließlich perinatal infiziert.

Weitere relevante Unterschiede einer HIV-Infektion im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu denen von Erwachsenen betreffen insbesondere die Therapiesituation. Es besteht die Notwendigkeit einer lebenslangen, im Idealfall ununterbrochenen medikamentösen Therapie, die nach der Diagnose schnellstmöglich begonnen werden sollte, um Langzeitschäden zu vermeiden und das Risiko der Weitergabe des HI-Virus zu minimieren. Neben einer hohen antiretroviralen Effektivität müssen ART-Medikamente in dieser vulnerablen Patientenpopulation auch eine gute Verträglichkeit aufweisen. Das Vermeiden von behandlungsbedingte Unverträglichkeiten sind nicht nur aufgrund der lebenslangen Notwendigkeit der Therapien, sondern auch zur Adhärenzförderung essenziell. Denn, während eine hohe Adhärenz für den langfristigen Erfolg einer ART wesentlich ist, ist eine verminderte Therapieadhärenz oft auf Nebenwirkungen zurückzuführen. Zudem besteht insbesondere bei Jugendlichen, die sich oft in einer kritischen Phase ihrer sozialen und emotionalen Entwicklung befinden, ein erhöhtes Risiko für das Vergessen oder das bewusste Auslassen der Medikamenteneinnahme.

Gerade für diese Patientengruppe ist es somit entscheidend, dass wirksame und gut verträgliche Therapieoptionen zur Verfügung stehen, um nicht nur Nebenwirkungen und behandlungsbedingte Toxizität zu vermeiden, sondern auch die Adhärenz langfristig zu fördern.

Behandlung

Zur Behandlung von HIV-Infektionen stehen verschiedene Substanzen für eine ART zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihrer Wirkmechanismen unterscheiden und als Kombinationstherapien bestehend aus zwei bis vier Substanzen zusammengesetzt sind. Das Ziel der ART ist laut der Deutsch-Österreichischen Leitlinie „durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu verhindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu ermöglichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren und letztlich eine Normalisierung der Lebenserwartung bei minimaler Toxizität und Belastung für die Patient*innen zu erreichen“ (9). Eine erfolgreiche Therapie sollte dementsprechend die Viruslast dauerhaft unter die Nachweisgrenze absenken (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml, virologisches Ansprechen) und in der Folge auch zu einer Erholung der CD4+-Zellzahl führen oder diese zumindest stabil halten (3). Nach der Diagnose erfolgt der Einsatz einer ART möglichst schnell, lebenslang und ohne Unterbrechungen, um das Risiko eines virologischen Rebounds (eines erneuten Anstiegs der Virusmenge im Blut nach einer Phase der Unterdrückung), die Entstehung von Resistenzen und die Progression der Krankheit zu verhindern. Die Wahl der jeweiligen Wirkstoffe einer ART orientiert sich insbesondere am bisherigen Krankheits- und Therapieverlauf, der individuellen Lebenssituation der Patient*innen, eventueller Komorbiditäten und Begleitinfektionen sowie der Verträglichkeit der Medikamente (9).

Wie nachfolgend erläutert, lassen sich anhand des Replikationszyklus des HI-Virus die jeweiligen Angriffspunkte der verschiedenen antiviralen Substanzen verdeutlichen (siehe auch Abbildung 3-2):

1. **Bindung und Eintritt:** Das HI-Virus bindet an CD4-Rezeptoren auf der Oberfläche der T-Helferzellen. Diese Bindung wird durch Co-Rezeptoren wie C-C-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) oder CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4 (CXCR4) unterstützt (3). Nach der Bindung verschmilzt die Virusmembran mit der Zellmembran, wodurch das virale genetische Material (RNS) in die Wirtszelle freigesetzt wird.

2. **Reverse Transkription:** Die virale RNS wird durch das Enzym Reverse Transkriptase in DNS umgeschrieben (16).

3. **Integration:** Die virale DNS wird in den Zellkern transportiert, wo sie durch das Enzym Integrase in das Genom der Wirtszelle integriert wird. Dies ermöglicht es dem Virus neue Viruspartikel durch Nutzung zelleigener Enzyme zu produzieren.

4. **Transkription und Translation:** Die integrierte virale DNS wird von zellulären Enzymen abgelesen und es wird virale RNS produziert. Diese dient zur Vervielfachung des viralen Genoms als auch als Matrize zur Herstellung für virale Proteine (17).

5. **Zusammenbau und Freisetzung:** Neue Viruspartikel werden gebildet und durch Knospung von der Wirtszelle freigesetzt. Diese neu gebildeten Viruspartikel werden

nach einer weiteren Reifung außerhalb der Wirtszelle dann infektiös und können weitere Zellen infizieren (18).

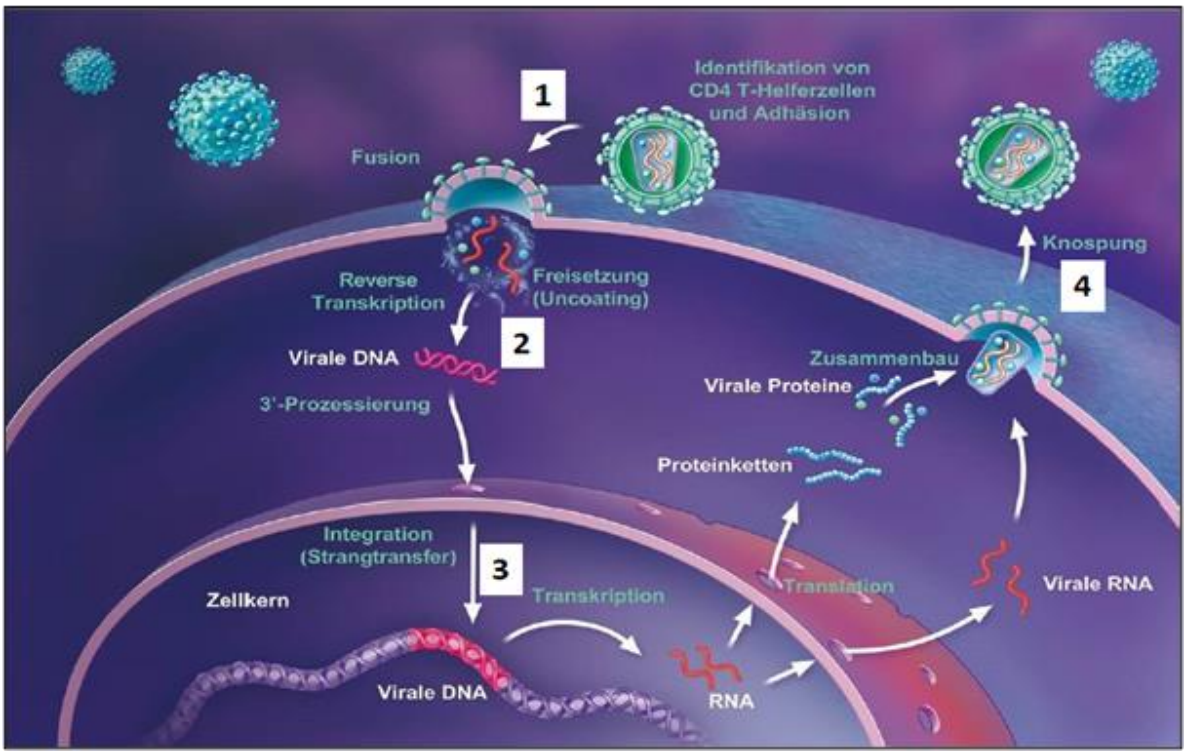

Abbildung 3-2: Replikationszyklus eines HI-Virus sowie Angriffspunkte antiretroviraler Wirkstoffe
Quelle: eigene Darstellung nach (19)

Die antiretroviralen Substanzen greifen gezielt in die verschiedenen Schritte dieses Replikationszyklus ein und verhindern so die Vermehrung der HI-Viren. Entry-Inhibitoren (auch Fusions-Inhibitoren genannt) hemmen die Bindung des HI-Virus an die Wirtszelle. Dagegen hemmen Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) bzw. NNRTI die reverse Transkription, bei der die virale RNS in DNS umgeschrieben wird. INI wiederum verhindern die Integration des viralen Erbguts in das Genom der Wirtszelle (20). Protease-Inhibitoren (PI) hemmen einen der letzten Schritte des Replikationszyklus, die proteolytische Aufspaltung viraler Polyproteine, die die Voraussetzung für den Zusammenbau neuer Viruspartikel sind (18). Es können so keine neuen infektiösen HI-Viren freigesetzt werden. Zusätzlich wird aktuell an der Entwicklung verschiedener Maturations-Inhibitoren geforscht, die die Virusreifung nach Freisetzung unreifer Viruspartikel verhindern (21).

Wirkstoffe, die derzeit eine Zulassung in Deutschland zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg besitzen, sind in Tabelle 3 dargestellt und ihrer jeweiligen Wirkstoffklasse zugeordnet.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Einzelsubstanzen stets in Kombination mit weiteren Wirkstoffklassen zum Einsatz kommen müssen.

Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe und ihre Zuordnung zur jeweiligen Wirkstoffklasse

Wirkstoffklasse	**Wirkstoff**	**Zugelassene Altersklasse**	**Zugelassenes Körpergewicht**
Fusions-Inhibitoren/ Entry-Inhibitoren	Enfuvirtid (T20)[1]	Ab 6 Jahren	Dosierungs-empfehlungen ab 11 kg
	Maraviroc (MVC)	Ab 2 Jahren	Ab 10 kg
Integrase-Inhibitoren (INI)[1]	Bictegravir (BIC)[2]	Ab 2 Jahren	Ab 14 kg
	Dolutegravir (DTG)	Ab 4 Wochen	Ab 3 kg
	Elvitegravir (EVG)[4]	Ab 2 Jahren	Ab 14 kg
	Raltegravir (RAL)	Ab Geburt	Dosierungs-empfehlungen ab 2 kg
Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Abacavir (ABC)	Dosierungs-empfehlungen ab 3 Monaten	*
	Emtricitabin (FTC)	Ab 4 Monaten	*
	Lamivudin (3TC)	Dosierungs-empfehlungen ab 3 Monaten	*
	Tenofoviralafenamid (TAF)[5]	*	*
	Tenofovirdisoproxil (TDF)	Ab 2 Jahren	Dosierungs-empfehlungen ab 10 kg
	Zidovudin (AZT)	Ab Geburt	Dosierungs-empfehlungen ab 4 kg
Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Doravirin (DOR)	Ab 12 Jahren	Ab 35 kg
	Efavirenz (EFV)	Ab 3 Jahren	Ab 40 kg
	Etravirin (ETV)	Ab 2 Jahren	Ab 10 kg
	Nevirapin (NVP)	Ab Geburt	Dosierungs-empfehlungen ab 1,79 kg

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Zugelassene Altersklasse	Zugelassenes Körpergewicht
	Rilpivirin (RPV)	Ab 2 Jahren	Ab 14 kg[6]
Protease-Inhibitoren (PI)[7]	Atazanavir (ATV)	Ab 3 Monaten	Ab 5 kg
	Darunavir (DRV)	Ab 3 Jahren	Ab 15 kg
	Fosamprenavir (FPV)	Ab 6 Jahren	Dosierungs-empfehlungen ab 25 kg
	Lopinavir (LPV)[8]	Ab 2 Wochen	Dosierungs-empfehlungen ab 4 kg
	Ritonavir (RTV)	Ab 2 Jahren	*
	Tipranavir (TPV)	Ab 12 Jahren	Ab 36 kg

Stand: 13.01.2025

*nicht spezifiziert

1: Zugelassen nur bei antiretroviral vorbehandelten Patient*innen.
2: Bictegravir besitzt in Deutschland keine Zulassung als Einzelsubstanz, ist jedoch als Kombinationstherapie verfügbar: Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Biktarvy®).
3: Für die Wirkstoffe Bictegravir, Raltegravir sowie Atazanavir stehen unterschiedliche Formulierungen (z. B. Minitabletten oder Erwachsenentabletten) zur Verfügung.
4: Elvitegravir besitzt in Deutschland keine Zulassung als Einzelsubstanz, ist jedoch in zwei verschiedenen Kombinationstabletten verfügbar: FTC/Elvitegravir/Cobicistat/TAF (Genvoya®) und FTC/Elvitegravir/Cobicistat/TDF (Stribild®).
5: Keine Zulassung als Einzelsubstanz bei HIV, jedoch in vier verschiedenen Kombinationstabletten verfügbar: FTC/TAF (Descovy®), FTC/Elvitegravir/Cobicistat/TAF (Genvoya®), FTC/Rilpivirin/TAF (Odefsey®) und Bictegravir/FTC/TAF (Biktarvy®).
6: Rilpivirin (Edurant®) ist auch als 2,5 mg Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg und unter 25 kg erhältlich.
7: PI werden – außer in wenigen klar definierten Ausnahmen – in Kombination mit dem Booster Ritonavir oder Cobicistat angewendet.
8: geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir; nur als Fixkombination mit Ritonavir verfügbar (LPV/r).

Quellen: (22-47)

Tabelle 3-4: In Deutschland verfügbare Fixkombinationen antiretroviraler Wirkstoffe

Wirkstoffe	Zugelassene Altersklasse	Zugelassenes Körpergewicht
Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (Delstrigo)	Ab 12 Jahren	Ab 35 kg
Rilpivirin/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Odefsey)	Ab 12 Jahren	Ab 35 kg
Dolutgravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)	*	Ab 25 kg
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Genvoya)	Ab 2 Jahren	Ab 14 kg

Wirkstoffe	Zugelassene Altersklasse	Zugelassenes Körpergewicht
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (Stribild)	Ab 12 Jahren	Ab 35 kg
Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Symtuza)	Ab 12 Jahren	Ab 40 kg
Dolutegravir/Lamivudin (Dovato)	Ab 12 Jahren	Ab 40 kg
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)	Ab 2 Jahren	Dosierungs-empfehlungen ab 4 kg
Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Descovy)	Ab 12 Jahren	Ab 35 kg
Zidovudin/ Lamivudin (Combivir)	*	Ab 14 kg
Abacavir/ Lamivudin (Kivexa)	*	Ab 25 kg
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil (Truvada)	Ab 12 Jahren	Ab 35 kg
Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid (Biktarvy)	Ab 2 Jahren	Ab 14 kg
Stand: 13.01.2025 *nicht spezifiziert Quellen: (22, 25, 28, 41-44, 48-53)		

Therapieempfehlungen

Evidenzbasierte Therapieempfehlungen für die Behandlung der HIV-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 - 17 Jahren sind der Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen sowie den Leitlinien der *European AIDS Clinical Society* (EACS) und der WHO zu entnehmen. Alle genannten Leitlinien stimmen überein, dass eine HIV-Infektion grundsätzlich eine Behandlungsindikation darstellt (6, 9, 54). Der aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinie zufolge sollen Patient*innen mit einer HIV-Diagnose unabhängig vom Immunstatus und der Viruslast dauerhaft antiretroviral behandelt werden (9). Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) zufolge, wurden im Jahr 2023 insgesamt 99 % der HIV-Diagnostizierten aller Altersgruppen in Deutschland antiretroviral behandelt (55).

Für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren werden gemäß EACS-Leitlinie als bevorzugte Therapieregime eine Kombination aus zwei NRTIs als Backbone (Abacavir [ABC] + Lamivudin [3TC] oder Tenofoviralafenamid [TAF] + Emtricitabin [FTC] oder 3TC) in Kombination mit einem Integraseinhibitor als dritte Substanz wie Dolutegravir (DTG) oder Bictegravir (BIC) empfohlen (9). Die Deutsch-Österreichische Leitlinie empfiehlt für therapienaive Jugendliche bevorzugt zwei NRTIS (ABC + 3TC oder ABC + FTC oder TAF + FTC) in Kombination mit Atazanavir [ATV] oder Darunavir (jeweils geboostert mit Ritonavir [/r]), oder Elvitegravir geboostert mit Cobicistat [EVG/COBI] oder Dolutegravir als

dritte Substanz (9, 54). Die WHO integriert bereits Kinder ab 10 Jahren in ihre Empfehlungen für Erwachsene und nennt zusätzlich NNRTI-basierte dritte Substanzen (z. B. Efavirenz) für alternative Kombinationsregime.

Die Therapieentscheidung bei **therapieerfahrenen Patient*innen** muss immer individuell angepasst werden. Die HIV-Therapie in der Zweit- oder Mehrlinie besteht zwar ebenfalls grundsätzlich aus einem Backbone (ein oder zwei NRTIs), kombiniert mit einer dritten Substanz aus einer anderen Wirkstoffklasse (z. B. INIs, NNRTIs oder geboosterte PIs). Insbesondere bei therapieerfahrenen Patient*innen hängt die genaue Zusammensetzung jedoch von der individuellen Patientensituation ab, wobei Vortherapie, mögliche Resistenzen und die Verträglichkeit der Substanzen eine entscheidende Rolle spielen (56). Die Therapieentscheidung ist somit kontextabhängig und kann nicht standardisiert werden (6).

Die Deutsch-Österreichische Leitlinie empfiehlt für **therapieerfahrene Patient*innen** eine individuell angepasste ART unter Beachtung des vorherigen Regimes und möglicher Resistenzen, woraus sich folgende Umstellungsempfehlungen nach einem Versagen einer Therapie ergeben:

- **Nach NNRTI-basierter Therapie:** Umstellung auf zwei neue, wirksame NRTIs und eine neue Wirkstoffklasse, wie einen geboosterten PI oder einen INI als dritte Substanz.

- **Nach PI-basierter Therapie:** Umstellung auf zwei neue, wirksame NRTIs in Kombination mit einem INI, NNRTI oder einem anderen wirksamen geboosterten PI als dritte Substanz (9).

Die EACS- und WHO-Leitlinien empfehlen ebenso wie die Deutsch-Österreichischen Leitlinie, dass **therapieerfahrene Patient*innen** mit einer patientenindividuellen ART behandelt werden, wobei sich die Wahl der Zweitlinientherapie nach der vorangegangenen ART und nach bekannten Resistenzmutationen richten soll. Beide Leitlinien verweisen ebenfalls auf die Problematik einer fehlenden Therapieadhärenz, die den Therapieerfolg entscheidend beeinträchtigten kann, und bei einer Therapieumstellung unbedingt zu evaluieren und zu fördern ist.

Für **therapieerfahrene Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren** empfiehlt die EACS-Leitlinie konkret folgende Therapieregime nach dem Versagen einer Initialtherapie (54):

- **Nach INI-basierter Therapie:** Wechsel zu einem INI mit höherer Resistenzbarriere wenn keine Resistenzen vorliegen. Im Falle einer Resistenz gegen den zuvor verwendeten INI wird zu einer PI-basierten Therapie geraten. Für beide Zweitlinientherapien wird die Kombination mit einem optimierten NRTI-Backbone empfohlen. Sollte sich aber zusätzlich eine NRTI-Resistenz entwickelt haben, wird zu einer Kombinationstherapie aus DTG (zweimal täglich) mit geboostertem PI und optimiertem NRTI-Backbone als initiale Zweitlinienbehandlung geraten.

- **Nach NNRTI-basierter Therapie:** Einsatz eines INI mit hoher Resistenzbarriere als dritte Substanz neben dem Backbone, beispielsweise DTG oder BIC, oder ein geboosterter PI mit zwei optimierten NRTI als Backbone empfohlen.

- **Nach PI-basierter Therapie:** Weiterführung der geboosterten PI-basierten Therapie ohne signifikante Resistenzbildung oder Wechsel zu einem INI mit hoher Resistenzbarriere bei signifikanten Resistenzen. In beiden Fällen wird zur Vereinfachung der Behandlung durch die Anwendung einer Fixkombination zur Reduktion der Tablettenlast und eines optimierten Backbones angeraten.

Die EACS-Leitlinie verweist zudem auf die Problematik der Adhärenz, die bei einem Therapiewechsel evaluiert und gefördert werden sollte. Für Erwachsene empfiehlt die EACS-Leitlinie bereits den Einsatz von Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin (CAB + RPV) als Therapieoption für virologisch supprimierte Patient*innen mit Adhärenzproblemen (54).

Die WHO-Leitlinie empfiehlt für **therapieerfahrene Erwachsene und Jugendliche ab 10 Jahren** folgende Strategien zur Umstellung nach Versagen einer Therapie:

- **Nach NNRTI- oder PI-basierten Regimen:** Umstellung auf ein optimiertes Backbone (zwei NRTIs) kombiniert mit DTG als bevorzugte dritte Substanz.

- **Nach DTG-basiertem Regime:** Wechsel zu einem geboosterten PI (z. B. Darunavir) kombiniert mit einem optimierten Backbone.

- **Für einen Backbone-Wechsel:** Falls in der Erstlinientherapie ABC + 3TC oder TDF + 3TC (oder FTC) verwendet wurden, sollte in der Zweitlinientherapie Zidovudin (AZT) + 3TC zum Einsatz kommen, und umgekehrt (6).

Die WHO betont, dass ein Therapiewechsel nicht nur bei virologischem Versagen, sondern auch aus anderen Gründen notwendig sein kann, wie zum Beispiel bei Unverträglichkeiten, zur Vereinfachung der Therapie oder bei Veränderungen der Lebenssituation der Patient*innen. Die WHO-Leitlinie empfiehlt daher, dass bei einem Wechsel auf ein DTG-basiertes Regime bei Patient*innen, die stabil auf einem NNRTI-Regime eingestellt sind, eine sorgfältige Abwägung erfolgen sollte. Dabei sollte die Möglichkeit neuer Nebenwirkungen sowie potenzieller Einflüsse auf die Adhärenz berücksichtigt werden. Substitutionen sollten außerdem im Kontext der Arzneimittelverfügbarkeit und der Wahlmöglichkeiten der Patient*innen betrachtet werden. In Fällen, in denen keine virologische Überwachung möglich ist, wird engmaschiges Monitoring auf Bevölkerungsebene empfohlen, um die Viruslast und mögliche Resistenzentwicklungen zu überwachen (6).

Zusammenfassung

Allen drei relevanten Leitlinien ist zu entnehmen, dass für die **Initialtherapie von Jugendlichen mit HIV-1-Infektion** eine sofortige und dauerhafte ART notwendig ist. Dabei

werden Fixkombinationen präferiert, um die Adhärenz zu fördern und so eine Resistenzentwicklung zu vermeiden. Bei **therapieerfahrenen Jugendlichen mit HIV-1-Infektion** wird bei einem Therapiewechsel bzw. einer Therapieumstellung eine individuelle Anpassung der ART unter Beachtung des vorherigen Therapieregimes empfohlen (6, 9, 54). Gründe für einen Therapiewechsel können ein Versagen der Initialtherapie, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, eine Therapievereinfachung oder Veränderungen in der Lebenssituation der Patient*innen sein (9). Alle Leitlinien betonen die Bedeutung der Therapieadhärenz für den Therapieerfolg, weshalb diese bei einer Therapieumstellung immer zu evaluieren und ggf. zu optimieren ist. Eine schnelle und konsequente Behandlung sowie die regelmäßige Überwachung und ggf. Anpassung der Therapie tragen maßgeblich zu einem Therapieerfolg bei (6, 9, 54).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die offene Kombination der beiden Wirkstoffe langwirksames Cabotegravir (CAB LA; Wirkstoffklasse: INI) und langwirksames Rilpivirin (RPV LA; Wirkstoffklasse: NNRTI) ist bereits seit dem 17. Dezember 2020 für HIV-1-infizierte Erwachsene zugelassen, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.

Nun wurde die Zulassung zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit erweitert (57, 58).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Die HIV-Infektion als chronische und unbehandelt tödlich verlaufende Erkrankung verlangt nach Therapieoptionen, die ab Diagnosestellung lebenslang und möglichst ohne Unterbrechungen eingenommen bzw. verabreicht werden können (9, 59, 60). Ende der 1980er

Jahre waren erste einzelne antivirale Medikamente zur Behandlung der HIV-Infektion verfügbar – aber erst 1995 konnte mit Einführung der ersten Protease-Inhibitoren in Kombination mit 2 NRTIs eine Kombinationstherapie bereitgestellt werden, die effektiv die Virusreplikation supprimiert. Mittlerweile stehen zahlreiche antiretrovirale Wirkstoffe sowie Wirkstoffkombinationen in unterschiedlichen Wirkstoffklassen zur Verfügung, wodurch die Morbidität und Mortalität der HIV-Infektion und die daraus resultierenden AIDS-definierenden Ereignisse im Laufe der letzten Jahrzehnte in Ländern mit Therapiemöglichkeiten erheblich zurückgegangen sind. Eine vollständige und dauerhafte Eradikation der HI-Viren ist bislang jedoch noch nicht möglich. Dies begründet die Notwendigkeit einer lebenslangen medikamentösen Therapie für HIV-Patient*innen, die nach der Diagnose schnellstmöglich begonnen werden sollte (61, 62).

Die ART muss nach der Primärinfektion schnellstmöglich eingeleitet werden, um das Immunsystem vor stärkeren Beeinträchtigungen zu schützen und eine Weiterverbreitung der Infektion zu vermeiden. Ohne ART führt die Infektion zu einem schweren Immundefekt, der opportunistische Infektionen und Krebserkrankungen zur Folge hat. Das Ziel jeder ART ist die dauerhafte Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze, um die Progression der HIV-Infektion und eine Weiterverbreitung der Infektion zu verhindern. Für den langfristigen Erfolg der HIV-Therapie ist neben der hohen antiretroviralen Effektivität der Wirkstoffe und der guten Verträglichkeit auch die einfache Handhabung der Therapie, die die Therapietreue erleichtert, essenziell (56).

In Deutschland sind derzeit mehrere antiretrovirale Wirkstoffe aus verschiedenen Wirkstoffklassen zur Behandlung der HIV-Infektion bei Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen (siehe Tabelle 3). Zu diesen Wirkstoffklassen gehören INIs, NNRTIs, NRTIs, PIs sowie die Entry-Inhibitoren (9, 54).

Mit dem hier zu bewertenden Arzneimittel Cabotegravir (Vocabria) in der offenen Kombination der beiden Wirkstoffe langwirksames (long-acting, LA) CAB und RPV liegt eine Substanz der Wirkstoffklasse INI in der zweiten Generation vor. Der Wirkstoff Rilpivirin im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV ist ein NNRTI. In diesem Therapieregime liegen demnach beide Wirkstoffe in einer langwirksamen parenteralen Formulierung vor, welches den Einsatz des hier zu bewertenden Arzneimittels CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) im zweimonatlichen Injektionsintervall ermöglicht.

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

Mit den derzeit verfügbaren modernen und hocheffektiven ART lassen sich HIV-Infektionen gut kontrollieren. Doch nicht alle Behandlungsoptionen sind auch bereits für Jugendliche verfügbar. Aufgrund der Notwendigkeit einer lebenslangen, im Idealfall ununterbrochenen medikamentösen Therapie sollte neben einer hohen antiretroviralen Effektivität auch eine gute Verträglichkeit der ART vorliegen, nicht nur um behandlungsbedingte Unverträglichkeiten zu vermeiden, sondern auch, um die Therapieadhärenz zu fördern. Eine hohe Therapietreue ist

essenziell für den langfristigen Erfolg einer ART und eine verminderte Adhärenz oft auf Nebenwirkungen zurückzuführen. Zudem befinden sich Jugendliche in einer Phase intensiver mentaler, physischer und sozialer Entwicklung, die oft von risikoreichem Verhalten begleitet wird. Diese Faktoren können das Management einer HIV-Infektion bei Jugendlichen zusätzlich erschweren und Auswirkungen auf die Therapieadhärenz haben (56, 63). Daher sind bei der Therapie von Jugendlichen spezifische Aspekte der Behandlungsmodalitäten für die Patient*innenzufriedenheit von besonderer Bedeutung und spielen für die notwendige Therapieadhärenz bzw. -persistenz eine entscheidende Rolle (56).

Neben der guten Verträglichkeit eines Wirkstoffes verbessert auch die Vereinfachung des Einnahmemodus in Form einer geringeren Einnahmefrequenz die Therapieadhärenz wesentlich. Dies kann den Therapieerfolg maßgeblich prägen (64-70). Derzeit verfügbare Therapieoptionen erfordern in der Regel eine tägliche oder sogar zweimal tägliche orale Einnahme, welche ein Risiko birgt, dass die Medikamenteneinnahme versehentlich vergessen wird. Insbesondere bei Jugendlichen, die sich in einer kritischen Phase ihrer sozialen und emotionalen Entwicklung befinden, stellt die tägliche Einnahme von Tabletten oftmals eine erhebliche Herausforderung und somit auch eine Belastung dar. Viele Patient*innen erleben eine ständige Angst davor, ihre Medikamente nicht rechtzeitig einzunehmen. Gleichzeitig werden Patient*innen durch die tägliche Einnahme stetig mit Ihrer potenziell tödlichen Erkrankung konfrontiert, was zu emotionalem Stress, Angstzuständen und Depressionen führen kann (71-75). Diese Belastung kann wiederum zu einem bewussten Vermeiden von Einnahmen führen und somit zu einer verminderten Adhärenz, was das Risiko für Therapieversagen und die Entwicklung von Resistenzen sowie, im schlimmsten Fall, die Gefahr der Weitergabe des Virus erhöht (3, 56).

Besonders die Angst vor Stigmatisierung beeinträchtigt die psychische Gesundheit und stellt in diesem Zusammenhang eine bedeutende Hürde für die Therapietreue dar, unter der vor allem Jugendliche und junge Erwachsene leiden. Nicht nur die Angst vor der Bekanntmachung des HIV-Status, sondern auch die damit verbundene Diskriminierung, Verurteilung und Scham belasten insbesondere heranwachsende Patient*innen in ihrer Lebensqualität. Es besteht oft die Sorge, dass durch die Einnahme in sozialen Kontexten, etwa in der Schule oder bei Freizeitaktivitäten, der HIV-Status ungewollt offengelegt werden könnte (71-74, 76-78). So werden Abweichungen von der bestimmungsgemäßen Einnahme der Medikamente gegebenenfalls in Kauf genommen und die Medikamenteneinnahme aus Angst vor Entdeckung bewusst verschoben oder ausgelassen (79). In diesem Zusammenhang führt die Notwendigkeit der Einhaltung einer regelmäßigen und bestimmungsgemäßen Einnahme der ART und vor dem Hintergrund des Bedürfnisses, den HIV-Status vor Gleichaltrigen zu verbergen, bei Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion zu psychischen und emotionalen Belastungen (80). Somit steht die Angst vor Stigmatisierung im Zusammenhang mit einer verringerten Therapietreue und erhöht dadurch das Risiko nicht stabil virologisch supprimiert zu sein (79).

Eine langwirksame injizierbare Therapie kann in dieser Situation eine sinnvolle Alternative zur täglichen oralen ART darstellen. So berichten Eltern und Betreuungspersonen, dass sie diese Therapieoption aufgrund der verringerten Belastung der täglichen Tabletteneinnahme und der

besseren Integration in den Alltag gegenüber der täglichen oralen Medikation präferieren (81, 82). Weitere berichtete Vorteile umfassen eine Reduktion von therapiebezogenen Ängsten und eine insgesamt verbesserte Adhärenz. Diese Ergebnisse unterstreichen die positiven Auswirkungen langwirksamer Therapieoptionen auf die Patient*innenzufriedenheit der betroffenen Jugendlichen und ihrer Familien (83).

Mit dem langwirksamen Therapieregime CAB + RPV steht Jugendlichen mit einer HIV-1-Infektion eine neue Therapieoption zur Verfügung, mit der dieser therapeutische Bedarf adressiert wird. In der Erhaltungstherapie müssen nur sechs Injektionstermine pro Jahr eingehalten werden, wodurch die Belastung von 365 jährlichen Tabletteneinnahmen (von einer oder mehreren Tabletten) entfällt (57). Im Gegensatz zur herkömmlichen oralen Therapie, die von den Patient*innen selbst eingenommen werden muss, werden die Injektionen des langwirksamen Therapieregimes CAB + RPV von medizinischem Fachpersonal durchgeführt. Für die Patient*innen entfällt die Verantwortung der täglichen Medikamenteneinnahme, die häufig eine emotionale Belastung und eine Hürde für die Therapietreue darstellt. Die Problematik der Therapieadhärenz für die jugendlichen Patient*innen wird somit obsolet. Zudem werden durch die Injektion und die anschließende kontinuierliche Wirkstoffabgabe solche Problematiken umgangen, die sich oft aus Einnahmefehlern ergeben. Somit können die Jugendlichen von einer regelmäßigen, planbaren Behandlung profitieren, die durch eine reduzierte Einnahmefrequenz die Patient*innenzufriedenheit potenziell verbessert, indem die tägliche Auseinandersetzung mit der Erkrankung vermieden und gleichzeitig das Risiko der Stigmatisierung sowie die Angst davor minimiert wird (83). Für Ärzt*innen bietet das langwirksame Regime den Vorteil einer standardisierten Kombinationstherapie, die ohne komplexe Anpassungen oder der Gefahr von Wechselwirkungen verschrieben werden kann. Dies erleichtert die langfristige Behandlungsplanung erheblich (81, 84).

Ergebnisse der IMPAACT 2017/MOCHA-Studie belegen die hohe Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Therapie. Ein bestätigtes virologisches Versagen trat nicht auf (81, 82). Diese Ergebnisse zeigen, dass die Erwachsenen-Dosierung von CAB LA und RPV LA auch bei Jugendlichen wirksam ist. Das gute Sicherheitsprofil aus den Studien mit Erwachsenen konnte in der MOCHA-Studie ebenfalls bestätigt werden. Über 95 % der Jugendlichen gaben an, das langwirksame Therapieregime CAB + RPV gegenüber der vorherigen, täglichen Tabletteneinnahme vorzuziehen. Zudem entfällt bei dieser Therapie die Sorge vor Interaktionen mit einem Großteil von anderen Medikamenten oder Nahrungsergänzungsmitteln, da die Wirkstoffe intramuskulär verabreicht werden. Durch Injektionen-bedingte Reaktionen an der Einstichstelle hatten bereits bei Erwachsenen mit einer HIV-1-Infektion keinen negativen Einfluss auf die Therapiezufriedenheit. Dies wurde auch für Jugendliche im Alter von 12 - 17 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg bestätigt (81, 82).

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich HIV-Infektionen aufgrund moderner ART von einer ehemals tödlichen Krankheit zu einer chronischen Erkrankung mit nahezu normaler Lebenserwartung entwickelt haben. Mit dieser Entwicklung haben sich auch die Schwerpunkte der individuellen Therapieauswahl und -anpassung verschoben. Neben der stabilen virologischen Suppression und der guten Verträglichkeit rücken Aspekte wie Patient*innenzufriedenheit, psychosoziale Belastungen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den Fokus. Zudem stehen Jugendliche mit einer HIV-1-Infektion weiterhin vor spezifischen Herausforderungen, da sie sich in einer Phase intensiver mentaler, physischer und sozialer Entwicklung befinden. Für die Therapieadhärenz und somit den Erfolg der Therapie spielen insbesondere in dieser vulnerablen Patientenpopulation die Patient*innenzufriedenheit und, damit im Zusammenhang, die Behandlungsmodalitäten eine maßgebliche Rolle (56, 85). Dies steht auch im Einklang mit der aktuell gültigen Deutsch-Österreichischen Leitlinie, welche unter anderem eine Vereinfachung der Therapie, eine Reduktion der Tablettenzahl sowie größere Dosierungsintervalle als Möglichkeiten zur Steigerung der Adhärenz insbesondere bei Jugendlichen benennt (9).

Die hohen Einnahmefrequenzen derzeitig verfügbarer oraler Therapieoptionen bergen das Risiko des versehentlichen oder auch bewussten Nicht-Einhaltens der vorgeschriebenen Einnahmen. Zudem führt die tägliche Medikamenteneinnahme zu einer konstanten Konfrontation mit der Erkrankung, welches neben weiteren psychosozialen Belastungen wie Angst vor dem Vergessen der Einnahmen oder der Stigmatisierung im Umfeld, sowie nachfolgend vor sozialer Ausgrenzung, und emotionaler Überforderung, die Therapietreue stark beeinträchtigen kann.

Die Indikationserweiterung von Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV eröffnet für Jugendliche mit HIV-1-Infektion neue Möglichkeiten. Mit nur sechs Injektionsintervallen (zwei Injektionen pro Termin) pro Jahr entfällt die tägliche Einnahme von Tabletten, wodurch das Risiko von Vergessen oder absichtlichem Auslassen der Medikation eliminiert wird. Auch psychosoziale Belastungen wie die Angst vor Vergessen der Einnahme oder die Angst vor Stigmatisierung, und die ständige Konfrontation mit der Erkrankung und somit der psychische Druck durch die tägliche Medikamenteneinnahme werden erheblich reduziert. Zusätzlich zur virologischen Wirksamkeit und Verträglichkeit adressiert Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV diese psychosozialen Aspekte, indem es die Einnahmehäufigkeit deutlich reduziert und somit die Patient*innenzufriedenheit und damit auch die Therapieadhärenz bzw. -persistenz der Patient*innen erheblich steigert (81-83, 86).

Diese Therapieform ermöglicht es Patient*innen, ihre HIV-Behandlung diskret und planbar zu gestalten, was zur Verbesserung der Patient*innenzufriedenheit beiträgt. Außerdem bietet es bei jugendlichen Patient*innen mit medizinischen Problemen mit der oralen Einnahme ihrer ART eine langfristige Therapiealternative. Für HIV-1-infizierte Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg stellt das hier zu bewertenden Arzneimittel

Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV somit eine wichtige weitere Therapieoption dar.

Die Erweiterung des Anwendungsgebietes von CAB + RPV auf Jugendliche im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg stellt somit eine vielversprechende Weiterentwicklung der HIV-Behandlung dar, die den speziellen ungedeckten Bedarf dieser Patient*innengruppe adressiert. Mit dem ersten langwirksamen Therapieregime wird die tägliche Tabletteneinnahme überflüssig, wodurch der langfristige Therapieerfolg bei Jugendlichen maßgeblich gesteigert werden kann, aufgrund der Förderung von:

- einer Therapievereinfachung durch eine verringerte Einnahmefrequenz,
- der Patient*innenzufriedenheit,
- Therapieadhärenz und -persistenz.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

HIV-Infektionen gehören nach §7 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten. Das RKI veröffentlicht regelmäßig die gesammelten Daten in Infektionsepidemiologischen Jahrbüchern sowie Epidemiologischen Bulletins (55, 87).

Die aktuellste Ausgabe des Epidemiologischen Bulletins, die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz von HIV-Infektionen in Deutschland zeigt, umfasst Daten für die Schätzung der Anzahl der HIV-Neuinfektionen in den Jahren 2022 und 2023, als auch die Gesamtzahl der Patient*innen, die Ende 2023 mit HIV in Deutschland leben (55). Es ist zu beachten, dass seit 2014 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren im Epidemiologischen Bulletin nicht mehr separat ausgewiesen werden. Publizierte Daten zur Größe der Zielpopulation (Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren) liegen somit nicht vor.

Zusätzlich können über die webbasierte Datenbank „SurvStat@RKI 2.0“ (im Folgenden als „SurvStat“ bezeichnet) des RKI detaillierte Abfragen zu den aktuellen HIV-Meldedaten seit dem Jahr 2001 nach dem Infektionsschutzgesetz durchgeführt werden, wobei die Daten monatlich aktualisiert werden. Die Abfrage ist separat nach dem Erregertyp HIV-1 möglich (88). „SurvStat“ kann dementsprechend zur Ermittlung der altersspezifischen Inzidenz von HIV-1-Infektionen herangezogen werden. Dabei kann die Auswertung nach Geschlecht, Altersgruppierung und Diagnosejahr aufgeschlüsselt werden. Angaben zur Prävalenz sind nicht verfügbar, können allerdings über die Berechnung kumulierte Inzidenz näherungsweise anhand der Anzahl an gemeldeten Neudiagnosen bestimmt werden. Jedoch ist zu beachten, dass „SurvStat“ keine Angaben zu verstorbenen Patient*innen mit HIV-Infektion trifft und die Angaben daher über die amtliche Todesursachenstatistik der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, die u. a. die Todesursache HIV erfasst, ermittelt und entsprechend berücksichtigt werden müssen (89).

Demnach bilden die Veröffentlichungen und die webbasierte Datenbank des RKI sowie die amtliche Todesursachen-Statistik die wichtigste Grundlage für die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der HIV-Erkrankungen, wobei jedoch lediglich die Datenbank „SurvStat“ eine altersspezifische Auswertung erlaubt.

Inzidenz

Die Anzahl der HIV-1-Neudiagnosen in den Jahren 2017 – 2024 kann der webbasierten Datenbank „SurvStat“ pro Jahr und Geschlecht entnommen werden (90). Die entsprechenden Angaben sind in einer als Quelle beigefügten Excel-Datei (91, S. 2) sowie in Tabelle 3-5 dargestellt. Die Abfrage für das Jahr 2025 ergab noch keine Meldungen und wird bei der Abfrage nicht mit ausgegeben. Betrachtet man die Inzidenzen für die Jahre 2017 – 2021, so ist tendenziell ein Rückgang der jährlichen Neudiagnosen zu beobachten. In den Jahren 2020 und 2021 liegen die Anzahl an Neudiagnosen teils deutlich unter den Vorjahreswerten. Ab dem Jahr 2022 wird hingegen ein deutlicher Anstieg gegenüber den Vorjahren verzeichnet (90, 91).

In diesem Zusammenhang sind zwei gegenläufige Entwicklungen zu berücksichtigen. Zum einen führte die COVID-19-Pandemie in den Jahren 2020 und 2021 zu einem deutlichen Rückgang der HIV-Diagnosen. Ursächlich sind ein vorübergehender Rückgang von Testangeboten und Testnachfrage, Verhaltensänderungen, der Rückgang von durch Migration und Tourismus eingeführten Infektionen sowie eine Reduzierung von Sexualkontakten im Zuge der COVID-19-Pandemie (92). Zum anderen wurden laut RKI ab dem Jahr 2022 aufgrund der Flüchtlingsbewegung bedingt durch den Ukrainekrieg deutlich mehr Neudiagnosen in Deutschland verzeichnet. Dabei ist zu beachten, dass die HIV-Diagnosestellung sowie der Behandlungsbeginn in der Regel bereits in der Ukraine erfolgt ist. Bei den gemeldeten HIV-1-Diagnosen handelt es sich daher meist nicht um eine tatsächliche Neudiagnosen, sondern vielmehr um einen erstmaligen Nachweis der Infektion in Deutschland (92, 93). Aussagen hinsichtlich der jugendlichen Patientenpopulation im Alter von 12 – 17 Jahren sind nicht abzuleiten.

Tabelle 3-5: Anzahl von Patient*innen mit HIV-1-Neudiagnosen pro Jahr und Geschlecht (Inzidenz)

	2017	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022***	**2023***	**2024**
Männlich	2.522	2.246	2.447	1.914	1.805	2.268	2.341	2.130
Weiblich	653	641	683	560	459	1.006	984	802
Divers oder unbekannt	4	8	4	2	1	6	3	-
Gesamt	3.179	2.895	3.114	2.476	2.265	3.280	3.328	2.932

Stand der Abfrage: 09.01.2025

* Für das Meldejahr 2022 und 2023 ist zu berücksichtigen, dass in erheblichem Umfang HIV-Meldungen von aus der Ukraine nach Deutschland geflüchteten Personen erfolgten. Bei den meisten dieser Geflüchteten erfolgten die HIV-Diagnosen und der Behandlungsbeginn bereits in der Ukraine. Deshalb handelt es sich bei den meisten dieser Fälle nicht um tatsächliche Neudiagnosen einer HIV-Infektion, sondern um einen erstmaligen Nachweis in Deutschland.

Quellen: (90-93)

Abkürzungen: HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

Angaben zur Anzahl der jährlichen HIV-1-Neudiagnosen nach Altersklasse in den Jahren 2001 – 2024 entstammen ebenfalls einer spezifischen Abfrage bei „SurvStat“ (94) und sind in Abbildung 3-3 zusammengefasst (91) (Stand: 09.01.2025). Abbildung 3-3 verdeutlicht, dass die jährliche HIV-1-Inzidenz Schwankungen ausgesetzt ist, die sich bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren, mit Ausnahme der gemeldeten Neudiagnosen im Jahr 2022, zwischen 5 und 27 Neudiagnosen bewegt. Laut „SurvStat“ beträgt die Zahl der 12 – 17-jährigen Patient*innen mit einer HIV-1-Infektion in den Jahren 2001 – 2024 durchschnittlich 17,4 – gerundet demnach 18 – Jugendliche. Im Jahr 2022 wurden 42 Neudiagnosen in der entsprechenden Altersgruppe (12 – 17 Jahre) verzeichnet (91). Grundsätzlich ist für die Schwankungen keine klare Tendenz zu erkennen, allerdings kann die Entwicklung ab dem Jahr 2022 auf die Zuwanderung ukrainischer Geflüchteter zurückgeführt werden, wobei unklar ist, ob die Erfassung vollständig ist (88, 92). Daher kann es sich bei den dargestellten Neudiagnosen um eine Unterschätzung der tatsächlichen Zahl jugendlicher HIV-1-Patient*innen im Alter von 12 – 17 Jahren handeln.

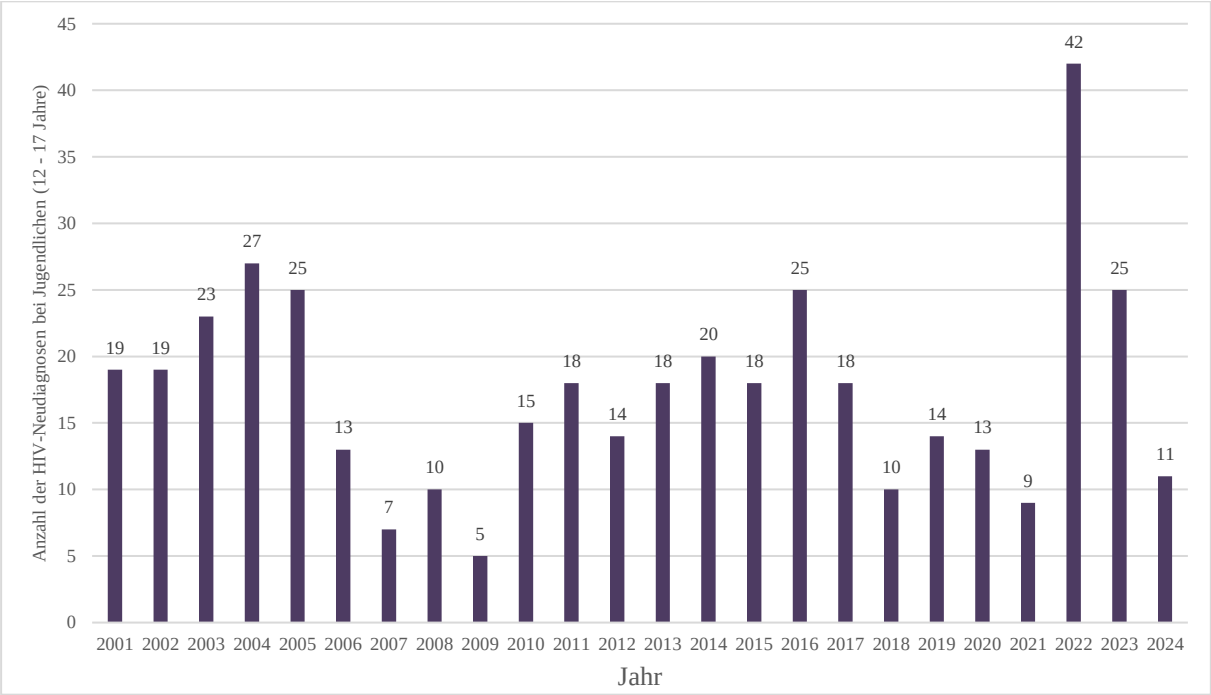

Abbildung 3-3: Entwicklung der HIV-1-Neudiagnosen bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren in Deutschland im Zeitraum von 2001 – 2024 (Stand: 09.01.2025)
Quelle: Eigene Darstellung nach (91, 94)
Abkürzungen: HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

Prävalenz

Die Prävalenz der Personen, die zum Ende 2023 in Deutschland mit einer HIV-Infektion leben, beträgt laut dem Epidemiologischen Bulletin Nr. 28/2024 des RKI 96.700 (95-%-Konfidenzintervall [KI]: 91.000 – 102.200), von denen 76.700 (95-%-KI: 72.300 – 81.100) Männer und ca. 20.100 (95-%-KI: 18.600 – 21.400) Frauen sind (55). Zu berücksichtigten ist, dass die genannten Prävalenzen alle Personen und Altersgruppen berücksichtigen, die mit HIV infiziert sind. Spezifische Angaben zur HIV-Prävalenz bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren sind in den Veröffentlichungen des RKI nicht verfügbar. Es ist zu berücksichtigen, dass keine Publikationen zur HIV-Prävalenz bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren in Deutschland für das Jahr 2022 vorliegen.

Tabelle 3-6 zeigt zusätzlich für die Jahre 2017 – 2023 (ausgenommen 2022) geschlechtsspezifische Angaben zu den jeweiligen 1-Jahres-Prävalenzen ohne Berücksichtigung des Alters. Ebenfalls werden Angaben zu den HIV-bedingten Todesfällen gemacht. Anhand dieser Angaben kann abgeleitet werden, dass die Prävalenz von Menschen mit HIV in Deutschland bis 2019 Schwankungen unterlag, jedoch im Mittel als stabil angesehen werden kann. Ab 2019 wirken sich die Effekte der COVID-19-Pandemie sowie ab dem Jahr 2022 des vermehrten Zuzugs von Geflüchteten aus der Ukraine auf die Prävalenz aus (92). Es können keine spezifischen Angaben für Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren entnommen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 2017 – 2023 (Prävalenz; ausgenommen 2022)

	2017	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2023**
Patient*innen, die mit HIV/AIDS leben	86.000 (80.000 – 92.400)*	87.900 (81.600 – 93.900)*	90.700 (84.900 – 97.200)*	91.400 (85.600 – 98.000)*	90.800 (85.300 – 96.000)*	96.700 (91.000 – 102.200)*
Männer	69.000 (64.500 – 74.100)*	70.600 (656.800 – 75.200)*	73.100 (68.600 – 78.200)*	73.700 (69.200 – 78.800)*	72.700 (68.600 – 76.700)*	76.700 (72.300 – 81.100)*
Frauen	16.900 (15.600 – 18.400)*	17.300 (15.800 – 18.700)*	17.600 (16.100 – 19.100)*	17.800 (14.800 – 17.700)*	18.100 (16.800 – 19.400)*	20.100 (18.600 – 21.400)*
Todesfälle	450	440	380	380	640	730

* Die Werte innerhalb der Klammer geben das 95- %-Konfidenzintervall wieder
Quellen: (55, 95-99)
Abkürzungen: AIDS: *Acquired Immune Deficiency Syndrome*; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten*innen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes Cabotegravir + Rilpivirin) zur Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg und 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.	74	65
Abkürzungen: INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Indikationserweiterung für Cabotegravir in Kombination mit Rilpivirin erfolgt für therapieerfahrene Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren mit einem Körpergewicht ab 35 kg. Daher umfasst die Zielpopulation alle vorbehandelten Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von über 35 kg, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung im Jahr 2025 an einer HIV-1-Infektion erkrankt sind und 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.

Anzahl der Jugendlichen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren im Jahr 2025

Mangels veröffentlichter Daten zur Prävalenz in der Altersgruppe der 12 – 17-jährigen HIV-Patient*innen wird auf die kumulierte Inzidenz mittels der Anzahl gemeldeter

Neudiagnosen zurückgegriffen (vgl. Tabelle 3-9), um die Größe der Zielpopulation im Jahr 2025 zu berechnen. Die rechnerische Annäherung an die Zielpopulation erfolgt daher unter Zuhilfenahme der gemeldeten HIV-1-Neudiagnosen gemäß der webbasierten Datenbank „SurvStat“ des RKI, die eine altersspezifische Darstellung ermöglichen (94, S. 2), und sind in der als Quelle beigefügten Excel-Datei ausführlich dargestellt (91, S. 2) sowie im Folgenden erläutert.

Um die Größe der Zielpopulationen zu ermitteln, wird im ersten Schritt die Anzahl der Neudiagnosen in den Altersgruppen der 0 – 17 Jährigen für die Diagnosejahre 2008 – 2024 abgefragt (94, S. 1-2). Cabotegravir ist erst ab einem Körpergewicht von 35 kg zugelassen, allerdings ist eine zusätzliche Abfrage des Körpergewichts in „SurvStat“ nicht möglich, weshalb die Abfrage nur altersspezifisch erfolgt. Fälle mit der Altersgruppe „unbekannt“ werden nicht berücksichtigt.

Im zweiten Schritt werden aus den relevanten Diagnosejahren 2008 – 2024 alle Neudiagnosen der Altersgruppen aufaddiert, die im Jahr 2025 in die relevante Zielpopulation der 12- bis 17-Jährigen fallen (graue Markierung in Tabelle 3-9) (91, S. 3).

Somit werden für das Jahr 2008 nur die Neudiagnosen für die Altersgruppe der 0-Jährigen berücksichtigt, da diese Altersgruppe im Jahr 2025 17 Jahre alt sein wird. Kinder, die im Jahr 2008 mindestens 1 Jahr alt waren, sind nicht relevant für die Berechnung der Zielpopulation von 2025, da diese im Jahr 2025 bereits älter als 17 Jahre sind. Für das Jahr 2009 werden dagegen die Neudiagnosen für die 0- und 1-Jährigen berücksichtigt, da diese im Jahr 2025 16 und 17 Jahre alt sind. Das Schema wird für die Jahre bis 2024 fortgeführt. Addiert man alle relevanten Neudiagnosen auf, ergibt sich in der Summe eine Anzahl von **147 Jugendlichen mit HIV-1-Infektion**, die im Jahr 2025 in die Altersgruppe 12 – 17 Jahre fallen.

Da lediglich offiziell gemeldete Fälle in der webbasierten Datenbank „SurvStat“ erfasst und berücksichtigt werden, kann insgesamt von einer Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl Jugendlicher mit HIV-1-Infektion in der Zielpopulation ausgegangen werden. So erfolgt bei Geflüchteten mit HIV-1-Infektion zwar eine Weiterbehandlung bezüglich ihrer HIV-1-Infektion in Deutschland, jedoch wird keine erneute vollständige HIV-Basisdiagnostik veranlasst, die einen Meldevorgang auslösen könnte (92, S. 3). Dies bedingt die tendenzielle Unterschätzung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet.

Anzahl der therapieerfahrenen Jugendlichen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren im Jahr 2025

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Anzahl von 147 Jugendlichen mit HIV-1-Infektion um therapienaive Jugendliche zu bereinigen ist, da Cabotegravir nur für vorbehandelte bzw. therapieerfahrene Jugendliche zugelassen ist. Näherungsweise wird deshalb davon ausgegangen, dass die meisten Jugendlichen innerhalb von einem Kalenderjahr nach Diagnosestellung und Meldung beim RKI eine Therapie erhalten und daher nicht mehr als therapienaiv gelten. Somit können lediglich gemeldete Neudiagnosen aus dem Jahr 2024 als therapienaive Jugendliche interpretiert werden, sodass die Zahl der HIV-1-Neudiagnosen im

Jahr 2024 um diese Patient*innen bereinigt werden muss. Es ergeben sich somit **140 therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion**, die im Jahr 2025 in die Altersgruppe von 12 – 17 Jahren fallen.

Berücksichtigung von Todesfällen in der Zielpopulation der Jugendlichen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren im Jahr 2025

Ebenfalls ist bei der Berechnung der Zielpopulation die Mortalität zu berücksichtigen. Für die Berechnung der Anzahl der Patient*innen, die in Deutschland an den Folgen einer HIV-Infektion oder an AIDS versterben, kann die Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes herangezogen werden. Innerhalb der Jahre 2013 bis 2023 wurden in den Altersgruppen der „1- bis unter 15-Jährigen“ und „15- bis unter 20-Jährigen“ insgesamt 4 Todesfälle verzeichnet, was einer Sterberate von 0,4 % entspricht. Demnach werden innerhalb von 5 Jahren ca. 1-2 Todesfälle in der Altersklasse der Kinder und Jugendlichen verzeichnet. Da diese Angaben auch Kinder unter 12 Jahren sowie junge Erwachsene zwischen 18 und 19 Jahren umfasst, ist im Zeitraum 2025 – 2030 von 1 – 2 Todesfällen bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren auszugehen (89, S. 1).

Berücksichtigung von virologisch supprimierten der Jugendlichen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren in der Zielpopulation im Jahr 2025

Das Anwendungsgebiet von Cabotegravir umfasst Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml). Das RKI veröffentlicht im Epidemiologischen Bulletin (Ausgabe 28/2024 vom 11. Juli 2024) Angaben zu Patient*innen auf „erfolgreicher ART“. Der Anteil aller Patient*innen auf „erfolgreicher ART“ von allen mit HIV diagnostizierten Patient*innen beträgt 95,0 % (55, S. 11). Damit kann angenommen werden, dass die Zahl der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren auf „erfolgreicher ART“ ebenfalls ca. 95,0 % aller mit HIV-1 diagnostizierten Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren beträgt. Basierend auf den aktuellen Daten des Epidemiologischen Bulletins 40/2024 des RKI entfielen im Jahr 2023 rund 0,3 % der gemeldeten Neudiagnosen auf eine HIV-2-Infektion und es wurden zudem zwei Doppelinfektionen mit HIV-1 und HIV-2 registriert. Da HIV-1 in Deutschland mit einem Anteil von 99,7 % den Großteil der HIV-Infektionen ausmacht (92, S. 10, 93, S. 10), ergibt sich bezogen auf 140 therapieerfahrene Patient*innen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren eine Zielpopulation von **133 virologisch supprimierten Jugendlichen**.

Berücksichtigung von Jugendlichen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren mit Resistenz gegen die Substanzklasse der NNRTI oder INI im Jahr 2025

Das Anwendungsgebiet von Cabotegravir umfasst Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg, die virologisch supprimiert sind und gegenwärtig oder historisch keine dokumentierten Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und kein virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit aufweisen. Hinsichtlich der beiden Kriterien (vorheriges Therapieversagen oder vorliegende Evidenz für Resistenzen jeweils gegenüber NNRTI und

INI) handelt es sich um therapieerfahrene Jugendliche, die sich auf einer stabilen individuellen ART befinden und dabei virologisch supprimiert sind. Werden Jugendliche derzeit mit einem INI und/oder NNRTI behandelt und sind virologisch supprimiert, kann ausgeschlossen werden, dass ein therapeutisches Versagen gegenüber diesen Wirkstoffklassen in der Vergangenheit vorgelegen hat. Ebenso kann davon ausgegangen werden, dass keine INI- und/oder NNRTI-Resistenz vorliegt.

Demnach sind im Folgenden Patient*innen zu betrachten, die bisher nicht mit INI und/oder NNRTI behandelt worden sind. Diese Patient*innen könnten per se kein zurückliegendes Therapieversagen auf INI und/oder NNRTI gehabt haben (da sie keine ART dieser Klassen erhalten hatten). Jedoch können Primärresistenzen vorliegen. In dem Fall spricht man von einer sogenannten „übertragenen Resistenz“ (*Transmitted Drug Resistance*, TDR). Zudem sind „erworbene Resistenzen“ (*Acquired Drug Resistance*, ADR) zu berücksichtigen.

Für die Ermittlung der Zahl der Patient*innen, die für eine Behandlung mit CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) in Frage kommen, ist der Anteil an Patient*innen mit übertragener bzw. erworbener Resistenzen gegenüber INI und/oder NNRTI zu bereinigen (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Überblick über die in die Berechnung einbezogenen Angaben zum Anteil der Patient*innen mit übertragenen INI- oder NNRTI-Resistenzen

Quelle	**Anteil übertragener INI-Resistenz (in %)**	**Anteil übertragener NNRTI-Resistenz (in %)**
Schmidt et al. 2014 (100, S. 5)	**0 %**	**3 %** 95-%-KI: 2 – 4 %
Machnowska et al. 2019 (101, S. 4) Meixenberger et al. 2019 (102, S. 4) RKI 2019 (103, S. 531)	k.A. (in den drei Quellen nicht analysiert)	**7,8 %** 95-%-KI: 6,8 % – 8,8 %
Casadella 2015 et al. (104, S. 2886)	**0 %**	k.A.
Zoufaly et al. 2017 (105, S. 167)	**0,3 %** 95-%-KI: 0,00 % – 0.02 %	k.A.
Armenia et al. 2019 (106, S. 1)	**0,18 %** 95-%-KI: 0,05 % – 0,6 %	k.A.
Rossetti et al. 2019 (107, S. 10)	**0 %**	**ca. 4 %***

* aus Grafik abgelesener Wert

Abkürzungen: INI: Integrase-Inhibitor; k.A: keine Angabe; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; KI: Konfidenzintervall

Aus diesen Angaben wird eine generell sehr niedrige Prävalenz übertragener INI-Resistenzen für Deutschland abgeleitet (siehe Tabelle 3-8). Es ist dabei auch zu beachten, inwieweit es sich bei den Zählungen in den zitierten Studien um INI-Resistenzen handelt, die tatsächlich zu einer klinisch relevanten Herabsetzung der Empfindlichkeit gegenüber INI führen. Es wird bspw. auch berichtet, dass es sich dabei lediglich um Polymorphismen handelt, die u. a. bereits aus der Zeit vor der Verfügbarkeit des ersten INI bekannt waren und seitdem zahlenmäßig nicht angestiegen sind (108, S. 13). Letztere erfüllen von daher nicht die Voraussetzung, als eine übertragene Arzneimittelresistenz gezählt werden zu können.

Aus den beiden Angaben von Zoufaly et al. und Armenia et al. (105, S. 167, 106, S. 1) wird hier ein Wert von 0,2 % für das Auftreten übertragener INI-Resistenzen als plausibelste Schätzung angesetzt. Dieser Wert entspricht dem aufgerundeten Schätzwert aus der deutlich größeren Studie von Armenia et al. 2019 (Patientenpopulation: 1.695 Patient*innen, davon drei Patient*innen mit bestätigter übertragener INI-Resistenz identifiziert). Der in der kleineren Studie von Zoufaly et al. 2017 (Patientenpopulation: 303 Patient*innen, davon ein(e) Patient*in mit übertragener INI-Resistenz identifiziert) ermittelte Schätzwert liegt mit 0,3 % nur geringfügig darüber. Daher ist 0,2 % ein plausibler Wert der Zusammenschau der vorhandenen Angaben.

Hinsichtlich der NNRTI-Resistenzen erscheint die Angabe von Machnowska et al. (101, S. 4) als belastbarste Angabe, da sie die aktuelle Auswertung der deutschen HIV-1-Seroconverter-Studie ist. Die in Machnowska et al. (101, S. 4) für NNRTI-Resistenzen angegebenen Daten sind identisch zu den Publikation von Meixenberger et al. und dem RKI (102, S. 4, 103, S. 531). In Machnowska et al. (101, S. 4) wird auch der zeitliche Trend der übertragenen NNRTI-Mutationen untersucht und kein statistisch signifikanter Trend von 1996 bis 2017 festgestellt, was die Evidenz der aktuellen Schätzung für die Jahre 2013 bis 2017 weiter unterstützt. Insofern kann der Wert von 7,8 % für übertragene NNRTI-Resistenzen hier herangezogen werden (siehe Tabelle 3-8).

Ergänzend zu diesen Angaben wird der Anteil der ClinSurv-Resistenzstudie betrachtet, in der die übertragenen und erworbenen Resistenzen in den Jahren 2001 und 2011 im Bereich HIV in Deutschland untersucht werden. Aus der Studie ist zu entnehmen, dass jeweils 6,7 % und 35,6 % der therapieerfahrenen Patient*innen erworbene Resistenzen gegenüber INI bzw. NNRTI aufweisen (100, S. 5). Die *EuResist Integrated Database* (EIDB) vereint Datenbanken aus Italien, Deutschland, Spanien, Schweden, Belgien, Portugal und Luxemburg und umfasst zum Großteil vorbehandelte bzw. therapieerfahrene HIV-Patient*innen. Nach einer Analyse der EIDB zeigt sich, dass in den Jahren 1991 – 2019 42,2 % der Patient*innen eine ADR gegenüber NNRTI aufweisen. Ebenfalls werden Daten aus Deutschland aus den Jahren 2008 – 2012 ausgewertet, die einen Anteil an erworbener NNRTI-Resistenz von 31,1 %

aufweisen. Seit 2004 wird eine stetige Abnahme den ADR-Anteils gegenüber NNRTI verzeichnet, die im Jahre 2019 auf ca. 30 % beträgt (109, S. 6, 110, S. 1). In der Gesamtschau wird ein Anteil erworbener NNRTI-Resistenz von 30 % angenommen. In Summe weisen demnach 36,7 % der vorbehandelten Patient*innen eine ADR gegenüber INI oder NNRTI auf und sind demnach von der Gesamtpopulation abzuziehen.

Zusammenfassend wird wegen möglicher übertragener INI- und/oder NNRTI-Resistenzen davon ausgegangen, dass diese unabhängig auftreten können und daher die Addition beider relativen Häufigkeiten sinnvoll ist. Für die Herleitung der Patientenzahl wird angenommen, dass 8 % der Patient*innen aufgrund von TDR und 36,7 % der Patient*innen aufgrund von ADR nicht ins Anwendungsgebiet fallen. Insgesamt wird für die Herleitung der Patientenzahl im Anwendungsgebiet von 44,7 % der Patient*innen der Zielpopulationsobergrenze ausgegangen, die wegen Resistenzen nicht für eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) in Frage kommen.

Bezogen auf 133 therapieerfahrene und virologisch supprimierte Patient*innen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren ergibt sich eine Zielpopulation von **74 Jugendlichen, die keine gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen und kein virologisches Versagen gegenüber den Substanzklassen NNRTI oder INI aufweisen**.

Die Angaben zu übertragenen und erworbenen Resistenzen gegen die Wirkstoffklassen NNRTI und INI werden basierend auf Daten zu Erwachsenen mit HIV-1-Infektion ermittelt. Daher ist die Übertragbarkeit auf Jugendliche im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet mit Unsicherheiten behaftet.

Tabelle 3-9: Jährliche HIV-1-Neudiagnosen bei Jugendlichen, die im Jahr 2025 12 – 17 Jahre alt sind

Alters-gruppe*	HIV-1-Neudiagnosen pro Jahr in der jeweiligen Altersgruppe																
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
0-Jährige	5	2	7	3	6	4	7	4	2	3	4		2	2	2	3	1
1-Jährige	6		1		1	3		2	1	3	3	1	1	1	2		1
2-Jährige	1	1	2	1	3	1	2	5		2	1	1	1			1	
3-Jährige					1	5	2	4			1				3		1
4-Jährige			2	1	2		1			1			1		1	2	1
5-Jährige	2	1	2	1	1		4	3	2		1				2	1	1
6-Jährige		1		1	2	1	2	2	2		1	1	1		2	1	2
7-Jährige		1	2	1	1	1	1		1	1	1	1			4	1	2
8-Jährige	3	1		1		2	1	2	1		1			2	1	3	1
9-Jährige			1	1	1		1	1	6	1					9	2	
10-Jährige					1		1		1		1		1		2	2	
11-Jährige		1	1			2	1	1	3	1	2			1	4		
12-Jährige	2			1	1		1	1	2			1	1		7	1	

Alters-gruppe*	**HIV-1-Neudiagnosen pro Jahr in der jeweiligen Altersgruppe**																
	2008	**2009**	**2010**	**2011**	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**	**2023**	**2024**
13-Jährige	1		1	1	2	1	1	1				1	1	2	1	2	
14-Jährige		1	2	2	1	2	5	2	2	2	2			2	7	5	
15-Jährige				2	1		1	4	2	1		2		1	6	5	2
16-Jährige	1	3	3	3	3	3	3	3	11	6	5	4	7	1	12	9	5
Summe aller HIV-1-Neudiagnosen, die im Jahr 2025 der Altersgruppe 12 – 17-jähriger Jugendlicher angehören (grau markiert): 147																	
Davon therapieerfahrene Jugendliche im Jahr 2025: 140																	
Davon therapienaive Jugendliche im Jahr 2025: 7																	
Davon virologisch supprimiert (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml): 133																	
Davon ohne Resistenzen gegen NNRTI und INI: 74																	

* 12-Jährige: 12 bis < 13 Jahre (gilt auch für alle anderen Altersgruppen)

Quelle: (91, S. 3f.; 94, S. 2); Stand der Abfrage: 09.01.2025

Abkürzungen: HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure

Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Population

Laut zuletzt verfügbaren Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zur Gesamtzahl der GKV-Versicherten (111, S. 2) sowie des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand in Deutschland (112, S. 2) ergibt sich für das Jahr 2023 mit 74.257.000 GKV-Versicherte und einer Gesamtbevölkerung von 84.669.326 Einwohner ein Anteil von 87,7 % GKV-Versicherten an der Gesamtpopulation. Somit ist davon auszugehen, dass von 74 vorbehandelten Jugendlichen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren, 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, **65 Jugendliche in der GKV versichert sind** (siehe Tabelle 3-7).

Die Rechenschritte für die Berechnung der Zielpopulation sowie die Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation sind dem Dossier in einer Excel-Datei als Quelle beigefügt (91, S. 3f.).

Einordnung der Patientenzahlen im Vergleich zu früheren Verfahren zur Nutzenbewertung im vorliegenden Nutzenbewertung

Tabelle 3-10: Patientenzahlen in früheren Verfahren zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet

Bezeichnung der Therapie	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Zielpopulation laut Beschluss (Anzahl der Patient*innenen in der GKV)**
Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid Vorgangsnummer 2017-10-01-D-321 (113, S. 5)	Antiretroviral vorbehandelte Jugendliche (ab 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 40 kg) mit HIV-1-Infektion	ca. 130
Dolutegravir/Lamivudin Vorgangsnummer 2019-08-01-D-465 (114, S. 12)	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.	ca. 150 – 170
Doravirin/ Lamivudin/ Tenofovirdisoproxil Vorgangsnummer 2022-05-01-D-818 (115, S. 3)	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI, Lamivudin oder Tenofovirdisoproxil nachgewiesen worden sind	ca. 10 – 20

Doravirin Vorgangsnummer 2022-05-01-D-819 (116, S. 4)	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 bis < 18 Jahren, bei denen weder aktuell noch in der Vergangenheit Resistenzen gegen die Klasse der NNRTI nachgewiesen worden sind	ca. 120 – 130
Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil Vorgangsnummer 2017-11-15-D-324 (117, S. 2)	HIV-1-Infektion bei Jugendlichen von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg angewendet, die mit einem HIV-1 infiziert sind, bei dem keine Mutationen bekannt sind, welche mit einer Resistenz gegen einen der drei in Stribild enthaltenen antiretroviralen Wirkstoffe einhergehen, und bei denen Toxizitäten aufgetreten sind, die die Anwendung anderer Behandlungsregimes ausschließen, welche kein Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) enthalten	ca. 100

Im vorliegenden Anwendungsgebiet der vorbehandelten bzw. therapieerfahrenen Jugendlichen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit, kann hinsichtlich der Patientenzahl auf frühere Beschlüsse zurückgegriffen werden (siehe Tabelle 3-10). In diesen Verfahren wird ersichtlich, dass die GKV-Patientenzahl in vergleichbaren Anwendungsgebieten bei 10 bis 170 GKV-Patient*innen liegt. Damit kann die Angabe von 65 GKV-Patient*innen im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als robuste Schätzung eingeordnet werden.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Zur Entwicklung der Zielpopulation in den nächsten fünf Jahren (siehe Tabelle 3-11) kann keine genaue Einschätzung getroffen werden. GKV-versicherte, therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren, die virologisch supprimiert sind und gegenwärtig oder historisch keine dokumentierten Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und kein virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit aufweisen, können nur unter gewissen Unsicherheiten abgeschätzt werden.

Wie bereits in Abbildung 3-3 erkennbar, unterliegen die Meldungen an HIV-1-Neudiagnosen bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren starken Schwankungen. Jährliche Raten an Neudiagnosen in dieser Altersklasse liegen seit 2001 zwischen 5 und 42, wobei gerade ab dem

Jahr 2022 ein deutlicher Anstieg an Neudiagnosen bzw. -meldungen aufgrund der Zuwanderung ukrainischer Geflüchteter verzeichnet wurde. Es besteht derzeit eine hohe Unsicherheit durch die unklare Entwicklung des Zuzuges von Geflüchteten aus der Ukraine nach Deutschland seit Beginn des Ukrainekrieges im Februar 2022. Aufgrund der Flüchtlingsentwicklung kann eine Schätzung der Inzidenzentwicklung sowie der Entwicklung der Neudiagnosen in den nächsten Jahren nur unter großer Unsicherheit erfolgen.

Ebenfalls unklar ist der Anteil nicht gemeldeter Fälle von Geflüchteten aus der Ukraine. Nach Angaben des RKI erfolgt keine vollständige Erfassung der offiziellen Meldungen von aus der Ukraine Geflüchteten mit HIV-Infektion. Grund hierfür ist wahrscheinlich der unbekannt hohe Anteil der mit HIV diagnostizierten Geflüchteten, die sich zwar in Weiterbehandlung ihrer HIV-1-Infektion in Deutschland befinden, für die aber keine erneute vollständige HIV-Basisdiagnostik veranlasst wurde, die einen Meldevorgang auslösen könnte (92, S. 3). Damit ist von einer gewissen Dunkelziffer an Patient*innen mit HIV-Infektion in Deutschland auszugehen. Insgesamt handelt es sich bei den gemeldeten Neudiagnosen also um eine Unterschätzung der tatsächlichen Anzahl an Patient*innen mit HIV-1-Infektion in Deutschland.

Die Übertragbarkeit des Anteils virologisch supprimierter Patient*innen sowie der Anteil von Patient*innen ohne NNRTI- bzw. INI-Resistenzen wurden anhand von Studien basierend auf Erwachsenen mit HIV-Infektion ermittelt. Die Übertragbarkeit auf die hier zugrundeliegende Zielpopulation jugendlicher Patient*innen im Alter von 12 – 17 Jahren ist daher mit Unsicherheiten behaftet.

Da der Anteil erworbener Resistenzen gegenüber NNRTI seit 2004 stetig abnimmt, ist für das Jahr 2025 von einem größeren Anteil an Patient*innen ohne ADR gegen NNRTI auszugehen (109, S. 6, 110, S. 1). Die Zielpopulation unterliegt damit einer gewissen Unterschätzung, die nicht weiter quantifiziert werden kann.

Tabelle 3-11: Entwicklung der GKV-Zielpopulation in den Jahren 2025 – 2030

Jahr	**2025**	**2026**	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**
GKV-Population [a]	65	65	65	64	64	64

a: Therapieerfahrene Jugendlichen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren, die virologisch supprimiert sind und gegenwärtig oder historisch keine dokumentierten Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und kein virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit aufweisen und in der GKV-versichert sind.

Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
CAB (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.	Zusatznutzen nicht belegt	65
Abkürzungen: CAB: Cabotegravir; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure, RPV: Rilpivirin			

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

Für Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV) wird in der hier relevanten Zielpopulation, ermittelt gemäß Herleitung in Abschnitt 3.2.4, kein Zusatznutzen beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen

bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Abschnitte 3.2.1 / 3.2.2

Um Informationen zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf zu gewinnen, wurden aktuelle Veröffentlichungen aus *Peer-Review Journals*, nationale und internationale Leitlinien sowie nationale Fachinformationen herangezogen. Diese Quellen wurden durch ausgewählte Sekundärliteratur und die darin zitierten Referenzen ergänzt.

Abschnitte 3.2.3 – 3.2.5

Um Informationen zur Prävalenz und Inzidenz bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren in Deutschland zu gewinnen, wurden Daten aus verschiedenen Veröffentlichungen (Epidemiologisches Bulletin sowie Epidemiologisches Jahrbuch) des RKI sowie aus der Datenbank „SurvStat“ des RKI entnommen. Zur Berechnung der Zielpopulation wurden Daten des RKI, des Bundesgesundheitsministeriums und des statistischen Bundesamts sowie aktuelle Veröffentlichungen verwendet (55, 87-92, 95-112). Die verwendeten Quellen sind jeweils an entsprechender Stelle referenziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):868-71.
2. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, Robert-Guroff M, Richardson E, Kalyanaraman VS, et al. Isolation of Human T-Cell Leukemia Virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Science. 1983;220(4599):865-7.
3. Hoffmann C, Rockstroh JK. HIV 2022/23. Verfügbar unter: https://www.hivbuch.de/wp-content/uploads/2020/11/HIV2022-23_online.pdf. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
4. Rozina A, Anisenko A, Kikhai T, Silkina M, Gottikh M. Complex Relationships between HIV-1 Integrase and Its Cellular Partners. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(20):12341.
5. Tobin NH, Aldrovandi GM. Immunology of pediatric HIV infection. Immunological Reviews. 2013;254(1):143-69.
6. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach (2021). Verfügbar unter: https://iris.who.int/handle/10665/342899. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
7. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen (S2k-Leitlinie, 2020). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/055-002l_S2k_HIV-Therapie-Schwangerschaft-und-HIV-exponierten_Neugeborenen_2020-10-verlaengert.pdf. Zugriffsdatum: 16.01.2025.
8. Center of Disease Control and Prevention (CDC). Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection (2014). Verfügbar unter: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm?s_cid=rr6303a1_e#Tab. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
9. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen (2019). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-011l_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
10. World Health Organization (WHO). WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children (2007). Verfügbar unter: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43699/9789241595629_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
11. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin. 05. Juli 2012. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 16.01.2025.
12. Bekker LG, Hosek S. HIV and adolescents: focus on young key populations. J Int AIDS Soc. 2015;18(2Suppl 1).
13. Mofenson LM, Cotton MF. The challenges of success: adolescents with perinatal HIV infection. Journal of the International AIDS Society. 2013;16(1):18650.
14. Baumann U, Schulze Sturm U, Königs C. HIV-Infektion und -Exposition bei Kindern und Jugendlichen. Monatsschrift Kinderheilkunde. 2022;170(11):997-1010.
15. Naswa S, Marfatia YS. Adolescent HIV/AIDS: Issues and challenges. Indian J Sex Transm Dis AIDS. 2010;31(1):1-10.
16. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 Antiretroviral Drug Therapy. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012;2(4):a007161-a.
17. Konvalinka J, Kräusslich HG, Müller B. Retroviral proteases and their roles in virion maturation. Virology. 2015;479-480:403-17.
18. Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy. Infectious Disease Clinics of North America. 2014;28(3):371-402.
19. Ecke J. HIV-Zyklus Therapiemöglichkeiten. 2017.
20. Engelman AN. Multifaceted HIV integrase functionalities and therapeutic strategies for their inhibition. Journal of Biological Chemistry. 2019;294(41):15137-57.
21. Dicker I, Jeffrey JL, Protack T, Lin Z, Cockett M, Chen Y, et al. GSK3640254 Is a Novel HIV-1 Maturation Inhibitor with an Optimized Virology Profile. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2022;66(1).
22. Abbvie. Fachinformation Kaletra® 100 mg/25 mg Filmtabletten, Stand 11/2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/010883/kaletra-r-100-mg-25-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
23. Bristol Myers Squibb. Fachinformation Reyataz® 50 mg Pulver zum Einnehmen, Stand 09/2024. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/021182/reyataz-r-50-mg-pulver-zum-einnehmen. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
24. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread® 33 mg/g Granulat, Stand 02/2024. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/014379/viread-r-33-mg-g-granulat. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
25. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya® 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten, Stand 10/2022. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/020875/genvoya-r-150-mg-150-mg-200-mg-10-mg-90-mg-90-mg-120-mg-6-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
26. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva® 200 mg Hartkapseln, Stand 04/2023. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/008147/emtriva-r-200-mg-hartkapseln. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
27. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Tybost® 150 mg Filmtabletten, Stand 02/2023. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/020063/tybost-r-150-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
28. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Biktarvy® 30 mg/120 mg/15 mg Filmtabletten, Stand 06/2024. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/022067/biktarvy-r-30-mg-120-mg-15-mg-filmtabletten-biktarvy-r-50-mg-200-mg-25-mg-filmtabletten?query=bikt. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
29. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune® 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen, Stand 04/2023. Verfügbar unter:

https://www.fachinfo.de/fi/detail/007441/viramune-r-50-mg-5-ml-suspension-zum-einnehmen. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
30. Janssen. Fachinformation Intelence® 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten, Stand 10/2022. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/014536/intelence-r-25-mg-100-mg-200-mg-tabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
31. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation PREZISTA®75 mg/150 mg/600 mg Filmtabletten, Stand 11/2022. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/011936/prezista-r-75-mg-150-mg-600-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
32. MSD. Fachinformation Isentress® 100 mg Granulat, Stand 10/2022. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/020337/isentress-granulat. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
33. MSD. Fachinformation Pifeltro® 100 mg Filmtabletten, Stand 09/2024. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/022275/pifeltro-r. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
34. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Telzir®, Stand 07/2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/telzir-epar-product-information_de.pdf. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
35. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Epivir, Stand 06/2022. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/007835/epivir-10-mg-ml-loesung-zum-einnehmen. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
36. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Celsentri, Stand 10/2024. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/010596/celsentri-25-mg-75-mg-150-mg-300-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
37. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Retrovir, Stand 11/2023. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/003439/retrovir-100-mg-hartkapseln. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
38. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen, Stand 01/2024. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/006290/ziagen-20-mg-ml-loesung-zum-einnehmen. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
39. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay, 5 mg Tabletten, Stand 10/2024. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/023278/tivicay-5-mg-tabletten-zur-herstellung-einer-suspension-zum-einnehmen. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
40. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir® 100 mg Filmtabletten, Stand 08/2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/012355/norvir-r-100-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
41. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Descovy® Filmtabletten, Stand 02/2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/021052/descovy-r-200-mg-10-mg-200-mg-25-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
42. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Odefsey®200 mg/25 mg/25 mg Filmtabletten, Stand 02/2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/021120/odefsey-r-200-mg-25-mg-25-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
43. Janssen. Fachinformation Symtuza® 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten, Stand 03/2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/021755/symtuza-r-800-mg-150-mg-200-mg-10-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
44. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Stribild® 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg Filmtabletten, Stand 06/2024. Verfügbar unter:

https://fachinfo.de/fi/detail/014689/stribild-r-150-mg-150-mg-200-mg-245-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
45. Boehringer Ingelheim. Fachinformation Aptivus® 250 mg Weichkapseln, Stand 08/2022. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/009367/aptivus-r-250-mg-weichkapseln. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
46. Roche Pharma AG. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml, Stand 02/2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fuzeon-epar-product-information_en.pdf. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
47. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Edurant® 25 mg Filmtabletten (Stand 09/2024). Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/013490/edurant-r-25-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
48. MSD. Fachinformation Delstrigo® 100 mg/300 mg/245 mg Filmtabletten, Stand 09/2024. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/022274/delstrigo-r. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
49. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq, Stand 10/2024. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/020307/triumeq-r-50-mg-600-mg-300-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
50. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Dovato, Stand 10/2024. Verfügbar unter: https://fachinfo.de/fi/detail/022554/dovato-50-mg-300-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
51. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Combivir, Stand 06/2022. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/002364/combivir-filmtabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
52. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Kivexa, Stand 11/2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/008738/kivexa-filmtabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
53. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Truvada® 200 mg/245 mg Filmtabletten, Stand 02/2024. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/008817/truvada-r-200-mg-245-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
54. European Aids Clinical Society (EACS). Guideline Version 12.1 (2024) [only available as an interactive version]. Verfügbar unter: https://eacs.sanfordguide.com/. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
55. Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin: HIV in Deutschland 2022 und 2023 (2024). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/28_24.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
56. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV (2024). Verfügbar unter: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
57. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 400 mg/600 mg Depot-Injektionssuspension, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023252. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
58. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 30 mg Filmtabletten, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023253/vocabria-30-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
59. Hall HI, Holtgrave DR, Maulsby C. HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection. Aids. 2012;26(7):893-6.

60. Kaufmann GR, Elzi L, Weber R, Furrer H, Giulieri SG, Vernazza P, et al. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death. AIDS. 2011;25:441–51.
61. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Antiretroviral Drug Discovery and Development. 2024.
62. Palmisano L, Vella S. A brief history of antiretroviral therapy of HIV infection: success and challenges. Ann Ist Super Sanita. 2011;47(1):44-8.
63. Arroyo-Jiménez C, Benjet C, Robles R, Caballero-Suárez NP, Gálvez-Hernández CL, Ordoñez-Ortega J, et al. Social and mental health characteristics of adolescents living with HIV in Mexico: Implications for adherence to antiretroviral treatment. J Health Psychol. 2024;29(4):289-302.
64. Silva ACDOE, Reis RK, Nogueira JA, Gir E. Quality of life, clinical characteristics and treatment adherence of people living with HIV/AIDS. Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2014;22(6):994-1000.
65. Langebeek N, Sprenger H, Gisolf E, Reiss P, Sprangers M, Legrand J, et al. A simplified combination antiretroviral therapy regimen enhances adherence, treatment satisfaction and quality of life: results of a randomized clinical trial. HIV Medicine. 2014;15(5):286-90.
66. Mühlbacher AC, Stoll M, Mahlich J, Nübling M. Evaluating the concordance of physician judgments and patient preferences on AIDS/HIV therapy - a Discrete Choice Experiment. Health Economics Review. 2013;3(1):30.
67. Mühlbacher AC, Stoll M, Mahlich J, Nübling M. Patient preferences for HIV/AIDS therapy - a discrete choice experiment. Health Economics Review. 2013;3(1):14.
68. Skwara P, Bociąga-Jasik M, Kalinowska-Nowak A, Sobczyk-Krupiarz I, Garlicki A. Adherence to single-tablet versus multiple-tablet regimens in the treatment of HIV infection—A questionnaire-based survey on patients satisfaction. HIV & AIDS Review. 2014;13(3):95-9.
69. Armstrong B, Chan DJ, Stewart MJ, Fagan D, Smith D. Single Tablet Regimen Usage and Efficacy in the Treatment of HIV Infection in Australia. AIDS Research and Treatment. 2015;2015:1-5.
70. Murray M, Dang N, Gallop K, Golics CJ, De Freitas H, Lloyd AJ. Evaluating Patient Preferences For Hiv Therapy: Results From A Discrete Choice Experiment In The Uk And Germany. Value in Health. 2014;17(3):A279.
71. Hammer-Fomuki EK, C. Kinder und Jugendliche mit HIV-Infektion auf dem Weg der Adoleszenz (2017). Verfügbar unter: https://cme.mgo-fachverlage.de/uploads/exam/exam_166.pdf. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
72. Ter Haar AM, Van Den Hof M, Scherpbier HJ, Oostrom KJ, Haverman L, Pajkrt D. Health-related quality of life of perinatally HIV-infected young people: a longitudinal study. AIDS Care. 2022;34(2):263-71.
73. Nguyen N, Lovero KL, Falcao J, Brittain K, Zerbe A, Wilson IB, et al. Mental health and ART adherence among adolescents living with HIV in Mozambique. AIDS Care. 2023;35(2):182-90.
74. Mpango RS, Ssembajjwe W, Rukundo GZ, Salisbury TT, Levin J, Gadow KD, et al. Prevalence, Risk Factors, and Negative Outcomes of Anxiety and Depressive Disorders among HIV-Infected Children and Adolescents in Uganda: CHAKA Study 2014-2017. Psychiatry Journal. 2022;2022:1-17.
75. Do AN, Rosenberg ES, Sullivan PS, Beer L, Strine TW, Schulden JD, et al. Excess Burden of Depression among HIV-Infected Persons Receiving Medical Care in the

United States: Data from the Medical Monitoring Project and the Behavioral Risk Factor Surveillance System. PLoS ONE. 2014;9(3):e92842.
76. Weijsenfeld AM, Smit C, Cohen S, Wit FWNM, Mutschelknauss M, van der Knaap LC, et al. Virological and Social Outcomes of HIV-Infected Adolescents and Young Adults in The Netherlands Before and After Transition to Adult Care. Clinical Infectious Diseases. 2016;63(8):1105-12.
77. Cuéllar-Flores I, Saínz T, Velo C, González-Tomé MI, García-Navarro C, Fernández-Mcphee C, et al. Impact of HIV on the health-related quality of life in youth with perinatally acquired HIV. World Journal of Pediatrics. 2019;15(5):492-8.
78. Senftleben UP, Sibyl. Wie leben Kinder und Jugendliche mit HIV? Verfügbar unter: https://www.hivandmore.de/archiv/2019-3/wie-leben-kinder-und-jugendliche-mit-hiv.shtml. Zugriffsdatum: 16.01.2025.
79. Perger T DM, Foster C, et al. Impact of HIV-Related Stigma on Antiretroviral Therapy Adherence, Engagement and Retention in HIV Care, and Transition to Adult HIV Care in Pediatric and Young Adult Populations Living With HIV: A Literature Review. 2024.
80. Funck-Brentano I, Assoumou L, Veber F, Moshous D, Frange P, Blanche S. Resilience and Life Expectations of Perinatally HIV-1 Infected Adolescents in France. Open AIDS J. 2016;10:209-24.
81. ViiV. Clinical Study Report IMPAACT 2017: Phase I/II Study of the Safety, Acceptability, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Long-Acting Injectable Rilpivirine in Virologically Suppressed HIV Infected Children and Adolescents - Full Cohort 1 and 2 Week 24 Report. 2023.
82. ViiV. Clinical Study Report IMPAACT 2017: Phase I/II Study of the Safety, Acceptability, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral and Long-Acting Injectable Cabotegravir and Long-Acting Injectable Rilpivirine in Virologically Suppressed HIV Infected Children and Adolescents - Week 48 Report. 2024.
83. Lowenthal E, Chapman J, Vaca M, Ward S, et al. IMPAACT 2017 Adolescent/Parent Experiences with LA Cabotegravir Plus Rilpivirine for HIV Treatment (Poster 0949). Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (3-6 March 2024)2024.
84. Lowenthal ED, Chapman J, Ohrenschall R, Calabrese K, Baltrusaitis K, Heckman B, et al. Acceptability and tolerability of long-acting injectable cabotegravir or rilpivirine in the first cohort of virologically suppressed adolescents living with HIV (IMPAACT 2017/MOCHA): a secondary analysis of a phase 1/2, multicentre, open-label, non-comparative dose-finding study. Lancet HIV. 2024;11(4):e222-e32.
85. Boretzki J, Wolf E, Wiese C, Noe S, Balogh A, Meurer A, et al. Highly specific reasons for nonadherence to antiretroviral therapy: results from the German adherence study. Patient Prefer Adherence. 2017;11:1897-906.
86. U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS). NIH-Funded Research Networks Provide Evidence on Cabotegravir and Rilpivirine in Additional Populations. 2024.
87. Robert Koch Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch (2024). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/jahrbuch_node.html. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
88. Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0. Verfügbar unter: https://survstat.rki.de/Default.aspx. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
89. Statistisches Bundesamt (Destatis). Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen, Geschlecht, Altersgruppen (Code: 23211-0002). Verfügbar unter: https://www-

genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/23211/table/23211-0002/search/s/MjMyMTE=. Zugriffsdatum: 09.01.2025.
90. Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0: Anzahl von Patienten mit HIV-1 Neuinfektionen pro Jahr und Geschlecht. Verfügbar unter: https://survstat.rki.de/Default.aspx. Zugriffsdatum: 09.01.2025.
91. ViiV Healthcare GmbH. Herleitung der Zielpopulation, Eigene Berechnung. 2025.
92. Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin: Gemeldete HIV-Erstdiagnosen 2021 – 2022 (2023). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/35_23.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
93. Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin: HIV-Jahresbericht 2023 (2024). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/40_24.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
94. Robert Koch Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0: Anzahl von Neudiagnosen mit HIV-1 nach Altersgruppen. Verfügbar unter: https://survstat.rki.de/Default.aspx. Zugriffsdatum: 09.01.2025.
95. Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin: Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland (Stand Ende 2017) (2018). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/47_18.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
96. Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin: Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen, die mit HIV in Deutschland leben (Stand Ende 2018) (2019). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/46_19.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
97. Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin: HIV im Jahr 2019 in Deutschland: Neuinfektionen und Gesamtkrankheitslast (2020). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/Ausgaben/48_20.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
98. Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin: HIV in Deutschland 2020 | Erfassung der SARS-CoV-2-PCR-Testzahlen (2021). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/47_21.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
99. Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin: HIV in Deutschland 2021 (2022). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/47_22.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
100. Schmidt D, Kollan C, Fätkenheuer G, Schülter E, Stellbrink HJ, Noah C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. PLoS One. 2014;9(8):e104474.
101. Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D, Jessen H, Hillenbrand H, Gunsenheimer-Bartmeyer B, et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. PLoS One. 2019;14(1):e0209605.
102. Meixenberger K. Prevalence and presistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconcerter Study Cohort. AREVIR-Meeting2019.

103. Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin: HIV-Studien und HIV-Projekte am Robert Koch-Institut (2019). Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2019/Ausgaben/49_19.pdf?__blob=publicationFile. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
104. Casadellà M, van Ham PM, Noguera-Julian M, van Kessel A, Pou C, Hofstra LM, et al. Primary resistance to integrase strand-transfer inhibitors in Europe. J Antimicrob Chemother. 2015;70(10):2885-8.
105. Zoufaly A, Kraft C, Schmidbauer C, Puchhammer-Stoeckl E. Prevalence of integrase inhibitor resistance mutations in Austrian patients recently diagnosed with HIV from 2008 to 2013. Infection. 2017;45(2):165-70.
106. Armenia D, Gori C, Bertoli A, Borghi V, Latini A, Gagliardini R, et al. Ini-resistance dynamics from 2007 to 2017 in italian clinical isolates (2019). Verfügbar unter: https://www.croiconference.org/wp-content/uploads/sites/2/posters/2019/1430_Armenia_0535.pdf. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
107. Rossetti B, Fabbiani M, Di Carlo D, Incardona F, Abecasis A, Devaux C, et al. Prevalence of InSTI resistance and effectiveness of InSTIbased regimens in HIV-infected patients: results from a European cohort study. Verfügbar unter: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hiv.12814. Zugriffsdatum: 09.01.2025.
108. Hauser A. Trends for transmitted drug resistance and prevalence of non-B subtypes in recent infections - results from the national molecular surveillance, Germany, 2013-2016. 2017;15th European Meeting on HIV & Hepatitis. .
109. Miranda MNS, Pingarilho M, Pimentel V, Martins M, Kaiser R, Seguin-Devaux C, et al. Trends of Transmitted and Acquired Drug Resistance in Europe From 1981 to 2019: A Comparison Between the Populations of Late Presenters and Non-late Presenters. Front Microbiol. 2022;13.
110. Miranda MNS, Pingarilho M, Pimentel V, Martins M, Kaiser R, Seguin-Devaux C, et al. Trends of Transmitted and Acquired Drug Resistance in Europe From 1981 to 2019: A Comparison Between the Populations of Late Presenters and Non-late Presenters - Supplementary Material Verfügbar unter: https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2022.846943/full#supplementary-material. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
111. Bundesgesundheitsministerium (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln, Stand August 2024. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2024Bund_August_2024.pdf. Zugriffsdatum: 09.01.2025.
112. Statistisches Bundesamt (Destatis). DESTATIS, GENESIS-Online Datenbank; 12411-0001, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2023. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online. Zugriffsdatum: 09.01.2025.
113. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Darunavir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralafenamid. 16. März 2018;5. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3251/2018-03-16_AM-RL-XII_Darunavir-Kombi_D-321_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 13.01.2025.

114. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Lamivudin. 06. Februar 2020;12. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4157/2020-02-06_AM-RL-XII_Dolutegravir-Lamivudin_D-465_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
115. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Doravirin/Lamivudin/Tenofovirdisoproxil (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre). 20. Oktober 2022;3. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5666/2022-10-20_AM-RL-XII_Doravirin-Lamivudin-Tenofovirdisoproxil_D-818_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
116. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) – Doravirin (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre). 20. Oktober 2022;4. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5665/2022-10-20_AM-RL-XII_Doravirin_D-819_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
117. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre). 03. Mai 2018;2. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3306/2018-05-03_AM-RL-XII_Elvitegravir-Kombi-D-324_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 13.01.2025.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr*** *und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweck-mäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungs-modus**	**Anzahl Behand-lungen pro Patient pro Jahr (gegebe-nenfalls Spanne)**	**Be-handlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)**	**Be-handlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabotegravir (im Rahmen des Therapie-regimes CAB + RPV)	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Gewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit.	Intra-muskuläre Injektion alle 2 Monate	6	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie – kostengünstige und kostenintensive Alternative					
Nevirapin [a] + Abacavir/ Lamivudin	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren	Oral täglich	365	1	365
Maraviroc + Abacavir + Zidovudin	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg	Oral täglich	365	1	365

a: Nevirapin ist zugelassen für Jugendliche und Kinder jeden Alters. Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren mit einem Körpergewicht über 50 kg oder einer Körperoberfläche über 1,25 m^2 (entsprechend der Mosteller-Formel) können Nevirapin-Tabletten erhalten. Laut Mikrozensus 2017 (1) liegt im Alter von 12 Jahren das durchschnittliche Körpergewicht bei 47,1 kg und die durchschnittliche Körpergröße bei 1,56 m. Entsprechend der Mosteller-Formel ergibt dies eine Körperoberfläche von 1,43 m², sodass bereits die Altersgruppe der 12-Jährigen Tabletten erhalten können (2). Für Kinder mit einem Körpergewicht von unter 50 kg oder einer Körperoberfläche unter 1,25 m^2 (entsprechend der Mosteller-Formel) steht eine Suspension zum Einnehmen zur Verfügung. Der Verbrauch richtet sich für Kinder nach Gewichtsspannen, sodass in der Zielpopulation ein Verbrauch von 2x täglich 15 – 20 ml (entspricht 150 – 200 mg) Nevirapin als Suspensionslösung entsteht (3).

Quellen: (1-9)

Abkürzungen: HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweck-mäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungs-modus**	**Anzahl Behand-lungen pro Patient pro Jahr (gegebe-nenfalls Spanne)**	**Be-handlungs-dauer je Behandlung in Tagen (gegebenen-falls Spanne)**	**Be-handlungs-tage pro Patient pro Jahr (gegebenen-falls Spanne)**
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.					

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus sind aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen (2-9).

Zu bewertendes Arzneimittel Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)

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

- einer **optionalen oralen Einleitungsphase** mit täglicher Einnahme von 30 mg CAB oral in Kombination mit 25 mg RPV oral über etwa einen Monat (mindestens 28 Tage),

- einer **Initiierungsphase**, beginnend am letzten Tag der aktuellen antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase bestehend aus zwei, im Abstand von einem Monat aufeinander folgenden intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg) sowie aus der

- anschließenden **kontinuierlichen Erhaltungsphase**, bestehend aus intramuskulären Injektionen von CAB LA (600 mg) und RPV LA (900 mg) alle zwei Monate.

Die Erhaltungsphase kann in einem monatlichen Intervall oder alle zwei Monate stattfinden. Bei monatlicher Gabe beträgt die Dosis CAB 400 mg, während bei der Gabe alle zwei Monate eine Dosis von 600 mg CAB vorgesehen ist. In Deutschland wird Cabotegravir (Vocabria) ausschließlich als 30 mg-Filmtablette und als 600 mg-Depot-Injektionssuspension vertrieben. Für die Erhaltungsphase ist in Deutschland damit ausschließlich die 600 mg Injektion von CAB verfügbar, weshalb die Kalkulation des Behandlungsbedarfs, des Verbrauchs sowie der Kosten für die Erhaltungstherapie auf Grundlage des zweimonatigen Behandlungsmodus berechnet wird (4, 10).

Im Falle eines geplanten Versäumens der turnusmäßigen Injektionen von CAB LA und RPV LA im Laufe der Erhaltungsphase um mehr als sieben Tage, kann die orale Therapie mit CAB und RPV (tägliche Einnahme von 30 mg CAB oral und 25 mg RPV oral) eingesetzt werden, um maximal einen Injektionstermin zu überbrücken. Sollte die orale Überbrückungstherapie für länger als zwei Monate erforderlich sein, so ist ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen (4, 10).

Für die Darstellung der Kosten von Cabotegravir (Vocabria) im langwirksamen Therapieregime CAB + RPV sowie der zVT wird im vorliegenden Dossier lediglich die Erhaltungstherapie dargestellt, da es sich bei HIV um eine lebenslange Erkrankung handelt. Somit erfolgt die Behandlung einer HIV-1-Infektion bei Jugendlichen im Alter von 12 – 17 Jahren kontinuierlich und lebenslang (11, 12). Unberücksichtigt bleiben daher ein höherer Verbrauch und damit höhere Kosten im Rahmen der optionalen oralen Einleitungsphase sowie der Initiierungsphase.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-l-RNA < 50 Kopien/ml) und keine gegenwärtigen oder historisch dokumentierten Resistenzen und kein virologisches Versagen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse aufweisen benennt der G-BA eine zVT bestehend aus einer „patientenindividuellen antiretroviralen Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“ (13).

Die im vorliegenden AWG dargestellten Therapieoptionen für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren beruhen auf den Empfehlungen der relevanten aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinie, welche zwei NNRTI zusammen mit einer 3. Substanz empfiehlt (11). Somit umfasst die zVT eine Vielzahl an verschiedenen, möglichen Kombinationstherapien. Daher kann hierzu keine konkrete Therapie beschrieben werden.

Zur Darstellung der Kosten werden im vorliegenden Dossier – entsprechend der Vorgehensweise des G-BA in bisher durchgeführten Nutzenbewertungen im betreffenden Indikationsgebiet (14) – beispielhaft ein kostengünstiges (Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin) und ein kostenintensives (Maraviroc + Abacavir + Zidovudin) Regime herangezogen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige

Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	6	**Cabotegravir**: 600 mg (alle 2 Monate als intramuskuläre Injektion) **Rilpivirin**: 900 mg (alle 2 Monate als intramuskuläre Injektion)	**Cabotegravir**: 600 mg x 6 Gaben pro Jahr = 3.600,0 mg **Rilpivirin**: 900 mg x 6 Gaben pro Jahr = 5.400,0 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie – kostengünstige und kostenintensive Alternative*				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Nevirapin [a] + Abacavir/ Lamivudin [b]	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren	365	**Nevirapin**: 400 mg (1x täglich 1 Retardtablette à 400 mg oder 2x täglich 1 Tablette à 200 mg) **Abacavir/ Lamivudin**: 600 mg/ 300 mg (1x täglich 1 Film-tablette[b] á 600 mg Abacavir/ 300 mg Lamivudin)	**Nevirapin**: 400 mg x 365 Gaben pro Jahr = 146.000,0 mg **Abacavir/ Lamivudin**: 600 mg/ 300 mg x 365 Gaben pro Jahr = 109.500,00 mg/ 219.000,0 mg
Maraviroc [c] + Abacavir + Zidovudin	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg	365	**Maraviroc**: 300 mg (2x täglich 1 Filmtablette á 300 mg) **Abacavir**: 600 mg (1x täglich 2 Filmtabletten á 300 mg oder 2x täglich 1 Filmtablette á 300 mg) **Zidovudin**: 250 – 300 mg (2x täglich 1 Hartkapsel á 250 mg oder 2x täglich 3 Hartkapseln á 100 mg)	**Maraviroc**: 300 mg x 730 Gaben pro Jahr = 219.000,0 mg **Abacavir**: 600 mg x 365 Gaben pro Jahr = 219.000,0 mg **Zidovudin**: 250 – 300 mg x 730 Gaben pro Jahr = 182.500,0 – 219.000,0 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr**	**Verbrauch pro Gabe (gegebenen-falls Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**

* Es werden nur gleiche Darreichungsformen (z.B. Filmtabletten oder Suspensionslösungen) miteinander kombiniert.

a: Nevirapin ist zugelassen für Jugendliche und Kinder jeden Alters. Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren mit einem Körpergewicht über 50 kg oder einer Körperoberfläche über 1,25 m^2 (entsprechend der Mosteller-Formel) können Nevirapin-Tabletten erhalten. Laut Mikrozensus 2017 (1) liegt im Alter von 12 Jahren das durchschnittliche Körpergewicht bei 47,1 kg und die durchschnittliche Körpergröße bei 1,56 m. Entsprechend der Mosteller-Formel ergibt dies eine Körperoberfläche von 1,43 m^2, sodass bereits die Altersgruppe der 12-Jährigen Tabletten erhalten können (2). Für Kinder mit einem Körpergewicht von unter 50 kg oder einer Körperoberfläche unter 1,25 m^2 (entsprechend der Mosteller-Formel) steht eine Suspension zum Einnehmen zur Verfügung. Der Verbrauch richtet sich für Kinder nach Gewichtsspannen, sodass in der Zielpopulation ein Verbrauch von 2x täglich 15 – 20 ml (entspricht 150 – 200 mg) Nevirapin als Suspensionslösung entsteht (3).

b: Die Kombination Abacavir/ Lamivudin ist als Fixkombination in einer Filmtablette verfügbar (6).

c: Das empfohlenes Dosierungsschema für Kinder im Alter ab 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg beschreibt für Maraviroc in Kombination mit Substanzen, die starke CYP3A-Inhibitoren sind (mit oder ohne einen CYP3A-Induktor) eine Dosis von 100 mg 2x täglich (bei einem Körpergewicht von 30 bis < 40 kg) und eine Dosis von 150 mg 2x täglich (bei einem Körpergewicht von mindestens 40 kg). Für Maraviroc in Kombination mit Substanzen, die keine starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sind, ist sowohl für ein Körpergewicht von 30 kg bis < 40 kg, als auch für ein Körpergewicht von mindestens 40 kg eine Dosis von 300 mg 2x täglich vorgesehen (7). Da Abacavir und Emtricitabin keine starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sind, wird eine Dosis von 300 mg 2x täglich angenommen.

Quellen: (1-9)

Abkürzungen: HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus und Verbrauch pro Jahr wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (2-9).

Für therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-l-RNA < 50 Kopien/ml) und keine gegenwärtigen oder historisch dokumentierten Resistenzen und kein virologisches Versagen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse aufweisen benennt der G-BA eine zVT bestehend aus einer „patientenindividuellen antiretroviralen Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines

virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“ (13).

Die im vorliegenden AWG dargestellten Therapieoptionen für antiretroviral vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren beruhen auf den Empfehlungen der relevanten aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinie, welche zwei NNRTI zusammen mit einer 3. Substanz empfiehlt (11). Somit umfasst die zVT eine Vielzahl an verschiedenen, möglichen Kombinationstherapien. Daher kann hierzu keine konkrete Therapie beschrieben werden.

Zur Darstellung der Kosten werden im vorliegenden Dossier – entsprechend der Vorgehensweise des G-BA in bisher durchgeführten Nutzenbewertungen im betreffenden Indikationsgebiet (14) – beispielhaft ein kostengünstiges (Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin) und ein kostenintensives (Maraviroc + Abacavir + Zidovudin) Regime herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)

CAB kann in der Erhaltungsphase in einem monatlichen oder zweimonatlichen Intervall erfolgen. In Deutschland wird Cabotegravir (Vocabria) ausschließlich in der 30 mg Filmtablette und der 600 mg Depot-Injektionssuspension vertrieben. Für die Erhaltungsphase ist in Deutschland damit ausschließlich die 600 mg Injektion von CAB verfügbar, weshalb der Verbrauch in der Erhaltungsphase nachfolgend auf Grundlage des zweimonatlichen Therapieregimes berechnet wird.

CAB wird in Kombination mit RPV in der Erhaltungsphase alle 2 Monate als intramuskuläre Injektion verabreicht (4). Pro Jahr ergibt dies 6 Behandlungstage. Die Dosierung beträgt 600 mg CAB und 900 mg RPV pro Gabe, sodass ein Jahresverbrauch von insgesamt 3.600 mg CAB und 5.400 mg RPV resultiert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nevirapin + Abavavir/ Lamivudin

Nevirapin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahren indiziert. Eine Einleitungsphase wird empfohlen, gefolgt von einer 2x täglichen Einnahme einer 200 mg Tablette Nevirapin. Diese Dosierung ist für Patient*innen ab 16 Jahren vorgesehen, ist aber auch für Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren mit einem Körpergewicht über 50 kg oder einer Körperoberfläche über 1,25 m^2 (entsprechend der Mosteller-Formel) geeignet. Bei einer 1x täglichen Einnahme einer 400 mg Retardtablette bzw. einer 2x tägliche Einnahme einer 200 mg Filmtabletten ergibt sich insgesamt eine Jahresverbrauch von 146.000 mg (7). Laut Mikrozensus 2017 liegt im Alter von 12 Jahren das durchschnittliche Körpergewicht bei 47,1 kg und die durchschnittliche Körpergröße bei 1,56 m (1). Entsprechend der Mosteller-Formel ergibt dies eine Körperoberfläche von 1,43 m², sodass bereits die Altersgruppe der 12-Jährigen Nevirapin in Tablettenform erhalten können. Für Kinder mit einem Körpergewicht von unter 50 kg oder einer Körperoberfläche unter 1,25 m^2 (entsprechend der Mosteller-

Formel) steht für die Gaben von Nevirapin eine Suspension zum Einnehmen zur Verfügung. Der Verbrauch fällt in Abhängigkeit des Gewichts an. Die Fixkombination **Abacavir/ Lamivudin** wird in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung HIV-infizierter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg angewendet. Die Dosierung ab einem Körpergewicht von 25 kg beträgt 1x täglich eine Tablette á 600 mg Abacavir/ 300 mg Lamivudin (6), sodass pro Jahr 365 Gaben entstehen. Der Jahresverbrauch beträgt 109.500 mg/ 219.000 mg.

Maraviroc + Abacavir + Zidovudin

Maraviroc ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Therapie vorbehandelter Erwachsener, Jugendlicher und Kinder ab einem Alter von 2 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 10 kg, bei denen ausschließlich CCR5-tropes HIV-1 nachgewiesen wurde. Die empfohlene Dosis für Patient*innen mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg beträgt 150 mg 2x täglich (in Kombination mit einem starken Cytochrom P450 3A4 (CYP3A)-Inhibitor mit oder ohne einen starken CYP3A-Induktor) bzw. 300 mg 2x täglich (in Kombination mit Substanzen, die keine starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sind) in Abhängigkeit von Interaktionen mit der gleichzeitig angewendeten antiretroviralen Therapie und mit anderen Arzneimitteln. Für Kinder mit einem Gewicht von 30 kg bis < 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 100 mg 2x täglich (in Kombination mit einem starken CYP3A-Inhibitor mit oder ohne einen starken CYP3A-Induktor) bzw. 300 mg 2x täglich (in Kombination mit Substanzen, die keine starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sind) (7). Je nach Begleitmedikation und Gewichtsklasse resultiert ein Verbrauch von 100 – 300 mg bzw. 150 – 300 mg pro Gabe. Da Abacavir und Zidovudin keine starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sind, wird eine Dosis von 300 mg 2x täglich angenommen. Bei 730 Gaben pro Jahr beträgt der Jahresverbrauch bei einem Körpergewicht von mindestens 35 kg 219.000 mg.

Abacavir ist angezeigt in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Infektionen mit dem HI-Virus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. Die empfohlene Dosis für Erwachsene, Jugendliche und Kinder (mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg) beträgt 600 mg Abacavir pro Tag. Die Einnahme kann 2x täglich (eine Tablette á 300 mg) oder 1x täglich (1 Tablette á 600 mg) erfolgen (8), sodass pro Jahr 365 Behandlungstage notwendig sind. Der Jahresverbrauch beträgt 219.000 mg.

Zidovudin wird in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern, die mit HIV-1 infiziert sind, angewendet. Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 30 kg, sind 250 – 300 mg 2x täglich. Die Gaben können aus einer Hartkapsel à 250 mg 2x täglich oral oder drei Hartkapseln à 100 mg 2x täglich oral bestehen (9), sodass pro Jahr 730 Gaben entstehen. Der Jahresverbrauch beträgt 182.500 – 219.000 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) [a]**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Cabotegravir: VOCABRIA 600 mg Depot-Injektionssuspension 3 ml PZN: 16790814 AVP = 1.272,93 €	1.201,31 € [b] [1,77 € [c]; 69,85 € [d]]
	Rilpivirin: REKAMBYS 900 mg Depot-Injektionssuspension 3 ml PZN: 16830732 AVP = 552,02 €	520,31 € [b] [1,77 € [c]; 29,94 € [d]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin	Nevirapin: NEVIRAPIN-Hormosan 200 mg Tabletten 120 Stück PZN: 3068406 AVP = 240,23 €	227,60 € [b] [1,77 € [c];10,86 € [d]]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) [a]**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
	KIVEXA 600 mg/300 mg Filmtabletten 90 Stück PZN: 462309 AVP = Festbetrag = 200,24 €	183,53 € [b] [1,77 € [c]; 14,94 € [e]]
Maraviroc + Abacavir + Zidovudin	Maraviroc: Waymade 300 mg Filmtabletten 60 Stück PZN: 19528821 AVP = 945,65 €	899,54 € [b] [1,77 € [c]; 44,34 € [d]]
	Abacavir: ZIAGEN 300 mg Filmtabletten 60 Stück PZN: 240342 AVP = 485,88 €	425,05 € [b] [1,77 € [c]; 60,06 € [d]]
	ZIDOVUDIN Aurobindo 250 mg Hartkapseln 40 Stück PZN: 6559613 AVP: 184,28 €	174,30 € [b] [1,77 € [c]; 8,21 € [d]]
	ZIDOVUDIN Aurobindo 100 mg Hartkapseln 100 Stück PZN: 6559607 AVP: 190,22 €	179,96 € [b] [1,77 € [c]; 8,49 € [d]]

a: Dargestellt sind Apothekenabgabepreise inkl. 19 % Mehrwertsteuer (Stand: 15. Dezember 2024)

b: Kosten GKV nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte

c: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V: Gemäß §130 Abs. 1a SGB V beträgt der Apothekenabschlag ab dem 01.02.2025 1,77 €. Dieser Betrag wird in der Kalkulation der Jahrestherapiekosten bereits herangezogen.

d: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V: 7 % für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, bzw. 6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel, ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel, wenn der Abgabepreis des Generikums nicht 30 % unter dem Festbetrag liegt) gemäß Lauer-Taxe.

e: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V auf Basis des Festbetrags (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel, wenn der Abgabepreis des Generikums nicht 30 % unter dem Festbetrag liegt).

Quelle: (15) (Stand 15.12.2024)

Abkürzungen: AVP: Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (Taxe-Verkaufspreis [VK]); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die angenommene Behandlungsdauer von einem Jahr wird das wirtschaftlichste Arzneimittel bzw. die wirtschaftlichste Fixkombination in der entsprechenden Packungsgröße ausgewählt. Die Arzneimittelkosten pro Patient*in pro Jahr werden unter Berücksichtigung des Verbrauchs pro Gabe berechnet. Grundlage der Berechnung ist die preisgünstigste Kombination von Wirkstärken und Packungsgrößen je Wirkstoff bzw. Fixkombination für die in Tabelle 3-14 berechneten Wirkstoffmengen. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten erfolgt verbrauchsgenau.

Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. Dezember 2024) entnommen. Importierte Arzneimittel sowie Arzneimittel außer Vertrieb wurden nicht berücksichtigt.

Die angegebenen Kosten werden unter Abzug der anfallenden, gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises der Präparate wurden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 1b und 3b) veranschlagt.

Gemäß § 130 SGB V wurden demnach folgende gesetzliche Rabatte berücksichtigt:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 € (gültig ab dem 01.02.2025)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V gemäß Lauer-Taxe (7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer (MwSt.) für nicht festbetragsgeregelte patentgeschützte Produkte, bzw. 6 % für nicht festbetragsgeregelte patentfreie Produkte, ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V [10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel, wenn der Abgabepreis des Generikums nicht 30 % unter dem Festbetrag liegt])
- Für wirkstoffgleiche, patentfreie und festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt in Höhe von 10 % auf Basis des Festbetrags abgezogen, sofern der Abgabepreis des Generikums nicht 30 % unter dem Festbetrag liegt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cabotegravir (im Rahmen des Therapieregimes CAB + RPV)	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
	der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit			
Zweckmäßige Vergleichstherapie – kostengünstige und kostenintensive Alternative				
Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren	**Nevirapin:** Leberfunktionstests (Bestimmung der Alanin- und Aspartat-Aminotransferasen)	**Nevirapin:** 1x pro Quartal in der Erhaltungs-therapie	**Nevirapin:** 4
		Abacavir/ Lamivudin: Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	**Abacavir/ Lamivudin:** entfällt	**Abacavir/ Lamivudin:** entfällt
Maraviroc + Abacavir + Zidovudin	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen notwendig	entfällt	entfällt
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Dossier-Vorlage sollen in den Kosten für zusätzliche Leistungen nur die Leistungen aufgeführt werden, die zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT regelhaft unterschiedlich sind.

Die Leitlinien empfehlen allgemein vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie eine genotypische Resistenztestung (11, 12, 16, 17). Diese Resistenztestung fällt für jedes Therapieregime gleichermaßen an, somit bestehen keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.

Gemäß der Fachinformation von Nevirapin sind vor sowie während der Therapie Leberfunktionstests vorgesehen (Bestimmung der Alanin (ALT)- und Aspartat (AST)-Aminotransferasen; Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Ziffern: 32069, 32070) (18). Im Beschluss zu CAB + RPV vom 21. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-05-01-D-645) wurden diese zusätzlich anfallenden Kosten nicht berücksichtigt (19). Daher werden die zusätzlichen GKV-Kosten im Zusammenhang mit Nevirapin nachfolgend vernachlässigt und nicht separat dargestellt.

Gemäß der Fachinformation von Maraviroc muss vor Beginn der Therapie nachgewiesen werden, dass ausschließlich CCR5-tropes-HIV-1 vorliegt (EBM-Ziffer: 32821) (7, 18). Die Kosten hierfür werden bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Patient*innen, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten keine Abacavir-haltigen Arzneimittel anwenden. Daher sollten Patient*innen vor Beginn einer Behandlung mit einer Abacavir-haltigen ART auf das Vorhandensein des HLA-B*5701Allels (EBM-Ziffer: 32935) hin untersucht werden (6, 8, 18).

Die angezeigten Untersuchungen zu Maraviroc sowie Abacavir finden einmalig und nur vor Beginn der Therapie statt. Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um therapieerfahrene bzw. vorbehandelte Jugendliche handelt, ist anzunehmen, dass die Untersuchungen bereits durchgeführt wurden und damit keine zusätzlichen GKV-Kosten im Rahmen der Erhaltungstherapie darstellen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Nicht zutreffend.	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bestimmung der AST (EBM-Ziffer 32069) sowie die Bestimmung der ALT (EBM-Ziffer 32070) werden mit je 0,25 € vergütet (18). Die Bestimmung von AST und ALT soll in der Erhaltungstherapie einmal pro Quartal erfolgen. Somit ergeben sich Kosten in Höhe von je 1,00 € und insgesamt 2,00 € pro Jahr, die wie bereits beschrieben nachfolgend vernachlässigt werden.

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT (ausgenommen Nevirapin, siehe oben) entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation bestehen im Rahmen der Erhaltungstherapie keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Aus diesem Grund sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient*in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.	Nicht zutreffend.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient*in)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arznei-mittel-kosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro**	**Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Cabotegravir (im Rahmen des Therapie-regimes CAB + RPV)	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit	7.207,86 € + 3.121,86 € = 10.329,72 €	–	–	10.329,72 €[a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie – kostengünstige und kostenintensive Alternative					
Nevirapin + Abacavir/ Lamivudin	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren	1.384,57 € + 744,31 € = 2.128,88 €	–	–	2.128,88 €
Maraviroc + Abacavir + Zidovudin	Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg	10.944,40 € + 5.159,28 € + 3.180,98 € – 10.944,40 € + 5.159,28 € + 3.941,12 € = 19.284,66 € – 20.044,80 €	–	–	19.284,66 € – 20.044,80 €[b]

a: Bezogen auf die in Deutschland vertriebene 600 mg Depot-Injektionssuspension von Cabotegravir, die im zweimonatlichen Intervall in der Erhaltungsphase in Kombination mit Rilpivirin verabreicht wird.

b: Die Preisspannen sind auf die gewichtsadaptierte Dosierung zurückzuführen.

Quelle: Eigene Berechnung (15)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; INI: Integrase-Inhibitor; NNRTI: Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; RNA: Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*)

Die Jahrestherapiekosten pro Patient*in, die für die GKV für das zu bewertenden Arzneimittels sowie den ausgewählten, repräsentativen zVT-Optionen (kostengünstigste und kostenintensivste zVT) anfallen, ergeben sich aus den Kosten pro Packung unter Berücksichtigung der entsprechenden Packungsgrößen, Wirkstärken, Behandlungsmodi und empfohlenen Tagesdosen. Für alle weiteren zVT-Optionen, deren Jahrestherapiekosten zwischen den beiden dargestellten Optionen liegen, wird auf die Excel-Tabelle verwiesen, mit der die Jahrestherapiekosten berechnet wurden und die diesem Dossier als Referenz beigefügt ist (15).

Aufgrund der patientenindividuellen Vorbehandlung und gegebenenfalls Nebenwirkungen können auch andere Wirkstoffkombinationen als zVT infrage kommen. Dementsprechend können die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie abweichen.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patient*innen in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar.

Kontraindikationen aufgrund von Interaktionen

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

Phenobarbital kontraindiziert, und eine gleichzeitige Anwendung mit Rifabutin sollte vermieden werden (4).

Versorgungskontext und Patient*innenpräferenzen

Die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit HIV-1-Infektion in Deutschland wird überwiegend ambulant durchgeführt. Es wird daher von einem zu vernachlässigbar kleinen Umsatzanteil im stationären Bereich ausgegangen.

Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 erläutert, bietet das langwirksame Therapieregime CAB + RPV den Vorteil der Therapieerleichterung, da in der Erhaltungstherapie lediglich alle zwei Monate je eine Injektion erfolgen muss. Gerade für die jugendliche Zielpopulation bietet diese Therapieerleichterung eine alltägliche Entlastung von sozialem Druck und Stigma sowie von der ständigen Konfrontation mit der Erkrankung. Es ist davon auszugehen, dass aus Gründen der Therapieerleichterung und der damit einhergehend verbesserten Adhärenz eine Umstellung auf das langwirksame Therapieregime CAB + RPV für einen nicht geringen Anteil der Jugendlichen mit HIV-1-Infektion im Alter von 12 – 17 Jahren eine attraktive Therapieoption darstellt.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer-Taxe (Stand 15.12.2024) entnommen. Angaben zur Dosierung sowie zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Die angegebenen Kosten für die GKV basieren auf eigenen Berechnungen (15).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht (Jahr: 2017; Geschlecht: alle Geschlechter) Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/!isgbe.indikatoren_set_page?p_uid=gast&p_aid=64751372&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=223&p_ansnr=52907704&p_version=3&p_thema_id=127&p_thema_id2=1&p_thema_id3=&p_thema_id4=&D.000=3739&D.003=1000004. Zugriffsdatum: 21.11.2024.
2. Hormosan Pharma GmbH. Fachinformation Nevirapin-Hormosan 200 mg Tabletten, Stand 09/2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/014606/nevirapin-hormosan-200-mg-tabletten. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
3. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune® 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen, Stand 04/2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/007441/viramune-r-50-mg-5-ml-suspension-zum-einnehmen. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
4. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 400 mg/600 mg Depot-Injektionssuspension, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023252. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
5. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation REKAMBYS® 600 mg/900 mg Depot-Injektionssuspension, Stand 04/2024. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023269. Zugriffsdatum: 17.01.2025.
6. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Kivexa, Stand 11/2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/008738/kivexa-filmtabletten. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
7. Waymade BV. Fachinformation Maraviroc Waymade, Stand 10/2024. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifier=7013490. Zugriffsdatum: 13.01.2025.

8. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten, Stand 11/2023. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/detail/006283/ziagen-300-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
9. Aurobindo Pharma GmbH. Fachinformation Zidovudin Aurobindo 100 mg Hartkapsel, Stand 03/2023. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifier=2169195. Zugriffsdatum: 13.01.2025.
10. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 30 mg Filmtabletten, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023253/vocabria-30-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
11. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen (2019). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-011l_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
12. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (S2k-Leitlinie; Version 8, 2020). Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/055-001m_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion__2021-06-verlaengert.pdf. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
13. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2024-B-110 - Cabotegravir/Rilpivirin zur Behandlung einer HIV-Infektion bei immunsuppremierten Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren (24. Juli 2024). 2024.
14. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). 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 vom 06. Februar 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6322/2020-02-06_AM-RL-XII_Dolutegravir-Lamivudin_D-465_TrG.pdf. Zugriffsdatum: 16.01.2025.
15. ViiV Healthcare GmbH. Berechnung der GKV-Kosten für das zu bewertende Arzenimittel Cabotegravir und die zweckmäßige Vergleichstherapie. 2025.
16. European Aids Clinical Society (EACS). Guideline Version 12.1 (2024) [only available as an interactive version]. Verfügbar unter: https://eacs.sanfordguide.com/. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
17. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach (2021). Verfügbar unter: https://iris.who.int/handle/10665/342899. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 1. Quartal 2025) Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2025.pdf. Zugriffsdatum: 06.01.2025.
19. Gemeinsamer Bundesauschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Cabotegravir (HIV-1-Infektion, Kombination mit Rilpivirin). 21. Oktober 2021. Verfügbar unter: https://www.g-

ba.de/downloads/39-261-5067/2021-10-21_AM-RL-XII_Cabotegravir_D-645_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 16.01.2025.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Zur Erläuterung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung werden nachfolgend die deutschen Fachinformationen von Vocabria 30 mg Filmtabletten und Vocabria 400 mg/600 mg Depot-Injektionssuspension herangezogen (1, 2). Vocabria Filmtabletten sind in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die kurzfristige Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der NNRTI- oder INI-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit zugelassen (2). Vocabria Depot-Injektionssuspension ist in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg), 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 zugelassen (1).

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

Die relevanten Passagen werden im Folgenden wörtlich aus den Fachinformationen[1] übernommen.

Vocabria-Injektion

Anwendungsgebiete *(Abschnitt 4.1 der Fachinformation)*

Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit einer Rilpivirin-Injektion zur Behandlung einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und

[1] In den entsprechenden Passagen wird daher das generische Maskulinum aus dem Wortlaut der Fachinformation übernommen.

Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) angewendet, die auf einem stabilen antiretroviralen Regime virologisch supprimiert sind (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) ohne gegenwärtige oder historisch dokumentierte Resistenzen gegenüber der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI)- oder Integrase-Inhibitor (INI)-Klasse und ohne virologisches Versagen gegenüber Wirkstoffen der NNRTI- und INI-Klasse in der Vergangenheit (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1 *der Fachinformation*).

Dosierung und Art der Anwendung (*Abschnitt 4.2 der Fachinformation*)

Vocabria sollte von Ärzten verschrieben werden, die über Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion verfügen. Jede Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Die Vocabria-Injektion wird in Kombination mit der Rilpivirin-Injektion für die Behandlung von HIV-1 angewendet. Aus diesem Grund sollte die Fachinformation für Rilpivirin für die empfohlene Dosierung hinzugezogen werden.

Vor Therapiebeginn mit der Vocabria-Injektion sollten medizinische Fachkräfte die Patienten, die dem erforderlichen Injektionsschema zustimmen, sorgfältig ausgewählt und über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Injektionstermine beraten haben, um die Virussuppression aufrecht zu erhalten und das Risiko eines erneuten Virusanstiegs und einer potentiellen Resistenzentwicklung durch versäumte Dosen zu vermindern.

Nach Absetzen der Vocabria- und Rilpivirin-Injektionstherapie ist es erforderlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Vocabria-Injektion bei einer zweimonatlichen Dosierung einzuführen (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*).

Der Facharzt und der Patient können entscheiden, entweder die Cabotegravir-Tabletten in einer oralen Einleitungsphase vor Beginn der Vocabria-Injektion anzuwenden, um die Verträglichkeit von Cabotegravir zu beurteilen (siehe Tabelle 1 *der Fachinformation*) oder die Therapie direkt mit den Vocabria-Injektionen zu beginnen (siehe Tabelle 2 *der Fachinformation* für die monatliche und Tabelle 3 *der Fachinformation* für die zweimonatliche Dosierungsempfehlung).

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

Orale Einleitungsphase („oral lead-in")

Bei Start mit einer oralen Einleitungsphase sollten die Cabotegravir-Tabletten zusammen mit den Rilpivirin-Tabletten etwa einen Monat (mindestens 28 Tage) eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Cabotegravir und Rilpivirin zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*). Eine 30 mg-Cabotegravir-Tablette sollte in Kombination mit einer 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich eingenommen werden. Bei der Anwendung in Kombination

mit Rilpivirin müssen Cabotegravir-Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Fachinformation für Cabotegravir-Tabletten sowie Tabelle 3-24).

Dosierung alle 2 Monate

Initiierungsphase – Monatliche Injektionen (600 mg)

Am letzten Tag der aktuellen antiretroviralen Therapie oder der oralen Einleitungsphase („*oral lead-in*“) ist die empfohlene Initialdosis der Vocabria-Injektion eine intramuskuläre Injektion von 600 mg.

Einen Monat später wird eine weitere intramuskuläre Vocabria-600 mg-Injektion angewendet. Patienten können die zweite Initiierungsinjektion von 600 mg bis zu 7 Tage vor oder nach dem geplanten Zieldatum für die zweite Initiierungsinjektion erhalten.

Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden.

Erhaltungsphase – Folgeinjektionen im Abstand von 2 Monaten (600 mg)

Nach der Initiierungsphase beträgt die empfohlene Vocabria-Injektionsdosis in der Erhaltungsphase 600 mg als intramuskuläre Injektion alle 2 Monate. Die Vocabria-Injektion und die Rilpivirin-Injektion sollten beide beim gleichen Besuch in je eine Seite der Gesäßmuskeln gegeben werden. Patienten können Injektionen während der Erhaltungsphase bis zu 7 Tage vor oder nach dem Zieldatum für die zweimonatliche 600 mg Injektion erhalten.

Tabelle 3-20: Empfohlene Dosierung während des zweimonatlichen intramuskulären Dosierungsschemas

	INITIIERUNGSPHASE	**ERHALTUNGSPHASE**
Arzneimittel	**Therapiebeginn mit der Injektion am letzten Tag entweder der bestehenden ART oder der oralen Einleitungsphase (sofern angewendet). Einen Monat später sollte eine zweite Initiierungs-injektion erfolgen.**	**Zwei Monate nach der letzten Injektion der Initiierungsphase und anschließend alle zwei Monate**
Vocabria	600 mg	600 mg
Rilpivirin	900 mg	900 mg

Versäumte Injektionen

Patienten, die einen geplanten Injektionstermin versäumen, sollten klinisch neu beurteilt werden, um sicherzustellen, dass die Fortführung der Therapie weiterhin angemessen ist. Siehe Tabelle 3-21 für Dosierungsempfehlungen nach einer versäumten Injektion.

Geplante Überbrückung ("*oral bridging*") eines Injektionstermins (zweimonatliche Dosierung)

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Vocabria-Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine orale Therapie (eine 30 mg-Cabotegravir-Tablette und eine 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich) eingesetzt werden, um maximal einen Injektionsbesuch zu überbrücken. Zur oralen Überbrückungstherapie mit anderen vollständig suppressiven ART (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor, siehe Abschnitt 5.1 *der Fachinformation*. Dauert die orale Überbrückungstherapie länger als 2 Monate an, wird ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

Die erste orale Therapiedosis sollte etwa 2 Monate (+/-7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von Cabotegravir und Rilpivirin eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der letzten oralen Dosierung erfolgen, so wie in Tabelle 3-21 empfohlen.

Tabelle 3-21: Dosierungsempfehlungen zur Wiederaufnahme der Vocabria-Injektion nach versäumten Injektionen oder nach oraler Überbrückungstherapie („*oral bridging*") für Patienten mit zweimonatlichem Injektionsschema

Versäumte Injektionen	**Zeit seit der letzten Injektion**	**Empfehlung (alle Injektionen mit 3 ml)**
Injektion 2	≤ 2 Monate	Nehmen Sie die 600 mg Injektion der Erhaltungsphase so schnell wie möglich wieder auf und fahren Sie anschließend mit dem zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.
	> 2 Monate	Starten Sie mit der 600 mg Dosis der Initiierungsphase, gefolgt von einer zweiten 600 mg Injektion einen Monat später. Fahren Sie anschließend mit dem zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.
Ab Injektion 3	≤ 3 Monate	Nehmen Sie die 600 mg Injektion der Erhaltungsphase so schnell wie möglich wieder auf und fahren Sie anschließend mit dem zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.
	> 3 Monate	Starten Sie mit der 600 mg Dosis der Initiierungsphase, gefolgt von einer zweiten 600 mg Injektion einen Monat später. Fahren Sie anschließend mit dem zweimonatlichen Injektionsschema der Erhaltungsphase fort.

Ältere Menschen

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Über die Anwendung von Cabotegravir bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 *der Fachinformation*).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance ≥ 60 bis < 90 ml/min), moderater (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 60 ml/min) oder schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 15 bis < 30 ml/min und nicht unter Dialyse [siehe Abschnitt 5.2 *der Fachinformation*]) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit terminaler Nierenerkrankung oder an Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, untersucht. Da Cabotegravir zu mehr als 99 % an Proteine bindet, wird nicht erwartet, dass die Exposition von Cabotegravir durch Dialyse verändert wird. Wenn bei Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, Cabotegravir angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (Child-Pugh-Score C [siehe Abschnitt 5.2 *der Fachinformation*]) untersucht. Wenn Cabotegravir bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vocabria bei Kindern unter 12 Jahren und bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 35 kg ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Anwendung. Es sollte darauf geachtet werden, dass eine versehentliche Injektion in ein Blutgefäß vermieden wird.

Die Vocabria-Injektion muss von medizinischem Fachpersonal angewendet werden. Eine Anleitung für die Anwendung ist unter „Hinweise zur Handhabung“ in der Packungsbeilage zu finden. Diese Hinweise sollten bei der Vorbereitung der Injektionssuspension sorgfältig befolgt werden, um ein Austreten der Flüssigkeit zu vermeiden.

Die Vocabria-Injektion muss immer zusammen mit einer Rilpivirin-Injektion angewendet werden. Die Reihenfolge der Injektionen ist nicht wichtig. Für die empfohlene Dosierung sollte die Fachinformation für Rilpivirin-Injektion hinzugezogen werden.

Bei der Anwendung der Vocabria-Injektion 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 Durchstechflasche festhalten und diese 10 Sekunden kräftig schütteln. Die Durchstechflasche umdrehen und die Resuspension überprüfen. Sie sollte homogen aussehen. Wenn die Suspension nicht homogen aussieht, ist die Durchstechflasche erneut zu schütteln. Die Bildung kleiner Luftbläschen ist normal.

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

Überdosierung (*Abschnitt 4.9 der Fachinformation*)

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Vocabria. Falls es zu einer Überdosis kommt, ist der Patient unterstützend zu behandeln und bei Bedarf entsprechend zu überwachen.

Cabotegravir bindet im Plasma erwiesenermaßen stark an Proteine. Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse die Ausscheidung des Arzneimittels aus dem Körper unterstützt. Bei der Behandlung einer Überdosis mit der Vocabria-Injektion sollte die verlängerte Exposition gegenüber dem Arzneimittel aufgrund der Depotwirkung der Injektion bedacht werden.

Gegenanzeigen (*Abschnitt 4.3 der Fachinformation*)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 *der Fachinformation* genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Rifapentin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin oder Phenobarbital (siehe Abschnitt 4.5 *der Fachinformation*).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (*Abschnitt 4.4 der Fachinformation*)

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 Vocabria bei einer monatlichen Dosierung und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Vocabria-Injektion bei einer zweimonatlichen Dosierung einzuführen.

Wenn der Verdacht auf virologisches Versagen besteht, muss so schnell wie möglich ein alternatives Regime angewendet werden.

Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion

Es können Restkonzentrationen von Cabotegravir für längere Zeiträume (bis zu 12 Monate oder länger) in der systemischen Zirkulation von Patienten verbleiben. Aus diesem Grund sollten Ärzte die Depotwirkung der Vocabria-Injektion berücksichtigen, wenn das Arzneimittel abgesetzt wird (siehe Abschnitte 4.5, 4.6, 4.7 und 4.9 *der Fachinformation*).

Baseline-Faktoren, die mit einem virologischen Versagen in Verbindung gebracht werden

Bevor mit dem Regime begonnen wird, sollte berücksichtigt werden, dass multivariable Analysen darauf hinweisen, dass eine Kombination aus mindestens zwei der folgenden Baseline-Faktoren mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen verbunden sein kann: archivierte Rilpivirin-Resistenzmutationen, HIV-1 Subtyp A6/A1 oder BMI ≥ 30 kg/m^2. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass virologisches Versagen häufiger auftritt, wenn diese Patienten nach dem zweimonatlichen Dosierungsschema behandelt werden als nach dem monatlichen Dosierungsschema. Bei Patienten mit einer unvollständigen oder ungewissen Behandlungsvorgeschichte ohne Resistenzanalysen aus Vorbehandlungen ist bei einem BMI ≥ 30 kg/m^2 oder HIV-1 Subtyp A6/A1 Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1 *der Fachinformation*).

Schwerwiegende Hautreaktionen (SCARs)

Die schwerwiegenden Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Behandlung berichtet.

Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Cabotegravir sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (falls erforderlich). Wenn der Patient bei der Anwendung von Cabotegravir eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Cabotegravir bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Im Zusammenhang mit Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion, einschließlich schwerer Leberreaktion. Die Behandlung mit Vocabria und anderen dafür in Betracht kommenden Arzneimitteln sollte umgehend abgebrochen werden, wenn Überempfindlichkeitszeichen oder -symptome auftreten (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Hepatitis, Eosinophilie oder Angioödem). Der klinische Zustand, einschließlich Leberaminotransferasen, sollte überwacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.2, Absatz „Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion“, 4.8 und 5.1 *der Fachinformation*).

Lebertoxizität

Lebertoxizität wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die mit oder ohne einer bekannten vorbestehenden Lebererkrankung Vocabria erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 *der Fachinformation*). In klinischen Studien wurde Cabotegravir in einer oralen

Einleitungsphase angewendet, um Patienten mit einem Risiko für eine Lebertoxizität zu identifizieren. Eine Überwachung der Leberwerte wird empfohlen. Die Behandlung mit Vocabria sollte bei einem Verdacht auf Lebertoxizität abgebrochen werden (siehe Abschnitt „Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion“ *der Fachinformation*).

HBV-/HCV-Koinfektion

Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion wurden aus Studien mit Vocabria ausgeschlossen. Es wird nicht empfohlen, Vocabria bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion anzuwenden. Ärzte sollten die aktuellen Behandlungsrichtlinien für die Behandlung von HIV-Infektionen bei Patienten mit einer Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus beachten. Für Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion wird eine Überwachung der Leberfunktion empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bei der gleichzeitigen Verschreibung von Vocabria-Injektionen und Arzneimitteln, die die Exposition von Vocabria verringern könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5 *der Fachinformation*). Die gleichzeitige Anwendung der Vocabria-Injektion mit Rifabutin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 *der Fachinformation*).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Pathogene entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-*Pneumonie.* Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Vocabria oder eine 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 in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (*Abschnitt 4.5 der Fachinformation*)

Die Vocabria-Injektion ist in Kombination mit der Rilpivirin-Injektion für die Behandlung von HIV-1 indiziert. Aus diesem Grund sollte für die damit zusammenhängenden Wechselwirkungen die Fachinformation für Rilpivirin hinzugezogen werden.

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir

Cabotegravir wird primär durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 und in geringerem Ausmaß durch UGT1A9 metabolisiert. Arzneimittel, die starke UGT1A1- oder UGT1A9-Induktoren sind, vermindern voraussichtlich die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir, was zu einer fehlenden Wirksamkeit führt (siehe Abschnitt 4.3 *der Fachinformation* und nachstehende Tabelle 3-22). Bei schlechten Metabolisierern von UGT1A1, die eine maximale klinische UGT1A1-Hemmung aufweisen, stiegen die mittlere AUC, C_{max} und C_{tau} von oralem Cabotegravir um das bis zu 1,5-fache an. Der Einfluss eines UGT1A1-Inhibitors kann etwas ausgeprägter sein, jedoch ist dieser Anstieg vorraussichtlich nicht klinisch relevant, wenn die Sicherheitsmargen von Cabotegravir in Betracht gezogen werden. Daher werden in Anwesenheit von UGT1A1Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Erlotinib, Sorafenib) keine Dosierungsanpassungen für Vocabria empfohlen.

Cabotegravir ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP), es wird allerdings bei der gleichzeitigen Anwendung mit entweder P-gp- oder BCRP-Inhibitoren aufgrund der hohen Permeabilität von Cabotegravir keine Resorptionsveränderung erwartet.

Wirkung von Cabotegravir auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln

In vivo hatte Cabotegravir keine Wirkung auf das Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Substrat Midazolam. *In vitro* induzierte Cabotegravir nicht CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4.

In vitro hemmte Cabotegravir organische Anionentransporter (OAT) 1 (IC_{50} = 0,81 µM) und OAT3 (IC_{50} = 0,41 µM). Daher ist bei der Co-Dosierung mit OAT1/3-Substratarzneimitteln mit engem therapeutischem Index (z. B. Methotrexat) Vorsicht geboten.

Die Vocabria- und Rilpivirin-Injektionen sind zur Anwendung als vollständige Therapie zur Behandlung einer Infektion mit HIV-1 vorgesehen und sollten nicht mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von HIV angewendet werden. Die folgenden Informationen in Bezug auf die Arzneimittelinteraktionen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln sind für den Fall vorgesehen, wenn die Vocabria- und Rilpivirin-Injektionen abgebrochen werden und eine alternative antivirale Therapie begonnen werden muss (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*). Auf der Grundlage des in-vitro- und klinischen Arzneimittelinteraktionsprofils wird nicht erwartet, dass Cabotegravir die Konzentrationen anderer antiretroviraler Arzneimittel, einschließlich Protease-Inhibitoren, Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Integrase-Inhibitoren, Entry-Inhibitoren oder Ibalizumab, verändert.

Es wurden keine Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Cabotegravir-Injektion durchgeführt. Die Arzneimittelwechselwirkungsdaten in Tabelle 3-22 stammen aus Studien mit oralem Cabotegravir (wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „C_{max}“ maximale beobachtete Konzentration und „Cτ” die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls).

Tabelle 3-22: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Wechselwirkung** Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	**Empfehlungen zur Komedikation**
HIV-1 Antivirale Arzneimittel		
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % Cτ ↔ 0 %	Etravirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung von Vocabria zu Beginn der Injektionen nach der Anwendung von Etravirin ist nicht notwendig.
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Rilpivirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % Cτ ↓ 8 %	Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung der Vocabria-Injektion bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin ist nicht notwendig.
Antiepileptika		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabolische Induktoren können die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 *der Fachinformation*)

Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 6 %	Rifampicin verringerte die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant, was wahrscheinlich zum Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Es wurden keine Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Vocabria und Rifampicin festgelegt; die gleichzeitige Anwendung von Vocabria mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 *der Fachinformation*).
Rifapentin	Cabotegravir ↓	Rifapentin kann die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 *der Fachinformation*).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C_{max} ↓ 17 % Cτ ↓ 26 %	Rifabutin kann die Plasmakonzentration von Cabotegravir verringern. Die gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % Cτ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 7 %	Cabotegravir veränderte die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Levonorgestrel auf klinisch relevanter Ebene nicht signifikant. Eine Dosisanpassung der oralen Kontrazeption bei gleichzeitiger Anwendung von Vocabria ist nicht notwendig.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit *(Abschnitt 4.6 der Fachinformation)*

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten im Zusammenhang mit der Anwendung von Cabotegravir bei Schwangeren vor. Die Auswirkungen von Vocabria auf die Schwangerschaft beim Menschen sind unbekannt.

Cabotegravir war bei der Untersuchung an trächtigen Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Höhere Expositionen als die therapeutische Dosis zeigten jedoch eine Reproduktionstoxizität bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3 *der Fachinformation*). Die Relevanz in Bezug auf die Schwangerschaft beim Menschen ist unbekannt.

Die Vocabria-Injektion wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der erwartete Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Cabotegravir wurde nach einer Injektion 12 Monate oder länger in der systemischen Zirkulation nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*).

Stillzeit

Auf der Grundlage tierexperimenteller Daten wird erwartet, dass Cabotegravir in die Muttermilch übergeht, obwohl dies am Menschen noch nicht bestätigt wurde. Cabotegravir kann 12 Monate oder länger nach der letzten Cabotegravir-Injektion in der Muttermilch vorhanden sein.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Cabotegravir auf die menschliche Fertilität bei Männern oder Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Auswirkungen von Cabotegravir auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Nebenwirkungen (*Abschnitt 4.8 der Fachinformation*)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Studien mit monatlicher Dosierung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (bis zu 84 %), Kopfschmerzen (bis zu 12 %) und Fieber[5] (10 %). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der ATLAS-2M Studie mit zweimonatlicher Dosierung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (76 %), Kopfschmerzen (7 %) und Fieber[5] (7 %). Die schwerwiegenden Hautreaktionen (SCARs) Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurden im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die für Cabotegravir oder Rilpivirin ermittelt wurden, sind in Tabelle 3-23 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Tabelle 3-23: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen[1]

MedDRA- Systemorganklasse (SOC)	**Häufigkeits-kategorie**	**Nebenwirkungen für das Schema Vocabria + Rilpivirin**
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression Angst Abnorme Träume Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Suizidversuch; Suizidgedanken (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Somnolenz Vasovagale Reaktionen (auf Injektionen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Erbrechen Abdominalschmerz[2] Flatulenz Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebertoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag[3]
	Gelegentlich	Urtikaria* Angioödem*

	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen[4] und Unbehagen, Knötchen, Induration) Fieber[5]
	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle (Schwellung, Rötung, Pruritus, blaue Flecken, Wärme, Hämatom) Müdigkeit Asthenie Unwohlsein
	Gelegentlich	Reaktionen an der Injektionsstelle (Phlegmone, Abszess, Anästhesie, Blutung, Verfärbung)
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Erhöhte Transaminase Erhöhtes Bilirubin im Blut

[1] Die Häufigkeit der festgestellten Nebenwirkungen basiert auf allen gemeldeten Ereignissen und ist nicht auf jene Ereignisse beschränkt, bei denen der Prüfarzt zumindest einen möglichen Zusammenhang mit der Behandlung gesehen hat.
[2] Abdominalschmerz umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Abdominalschmerzen, Schmerzen im Oberbauch.
[3] Hautausschlag umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.
[4] Kann in seltenen Fällen zur vorübergehender Gangstörung führen.
[5] Fieber umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Wärmegefühl, erhöhte Körpertemperatur. Die meisten Fieber-Ereignisse wurden innerhalb einer Woche nach den Injektionen gemeldet.
* Siehe bitte Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*

Das allgemeine Sicherheitsprofil zu Woche 96 und Woche 124 der Studie FLAIR stimmte mit dem zu Woche 48 beobachteten Profil überein, ohne dass neue Sicherheitsbefunde ermittelt wurden. In der Verlängerungsphase der Studie FLAIR ergaben sich bei der direkten Initiierung des Vocabria- und Rilpivirin-Injektionsschemas keine neuen Sicherheitsbedenken im

Zusammenhang mit dem Wegfall der oralen Einleitungsphase (siehe Abschnitt 5.1 *der Fachinformation*).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Injection site reactions = ISRs)

Bis zu 1 % der Teilnehmer brachen die Behandlung mit Vocabria plus Rilpivirin aufgrund von Reaktionen an der Injektionsstelle (ISRs) ab. Bei monatlicher Dosierung berichteten bis zu 84 % der Studienteilnehmer über Reaktionen an der Injektionsstelle; von 30.393 Injektionen wurden 6.815 ISRs gemeldet. Bei zweimonatlicher Dosierung berichteten 76 % der Patienten über Reaktionen an der Injektionsstelle; von 8.470 Injektionen wurden 2.507 ISRs gemeldet.

Der Schweregrad der Reaktionen war im Allgemeinen leicht (Grad 1, 70 % – 75 % der Patienten) oder mittelschwer (Grad 2, 27 % – 36 % der Patienten). 3 % – 4 % der Patienten hatten schwerwiegende ISRs (Grad 3). Die mediane Dauer der gesamten ISR-Ereignisse betrug 3 Tage. Der Prozentsatz der Patienten, die von ISRs berichteten, nahm mit der Zeit ab.

Gewichtszunahme

In Woche 48 hatten Patienten in den Studien FLAIR und ATLAS, die Vocabria plus Rilpivirin erhielten, durchschnittlich 1,5 kg Körpergewicht und Patienten, die weiterhin ihre übliche antiretrovirale Therapie erhielten, durchschnittlich 1,0 kg (gepoolte Analyse) zugenommen. In den Einzelstudien FLAIR und ATLAS betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme in den Studienarmen mit Vocabria plus Rilpivirin 1,3 kg bzw. 1,8 kg im Vergleich zu 1,5 kg bzw. 0,3 kg in den Vergleichsarmen.

In Woche 48 betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme in ATLAS-2M sowohl im monatlichen als auch im zweimonatlichen Vocabria plus Rilpivirin-Dosierungsarm 1,0 kg.

Änderungen der Laborwerte

Es wurden bei der Behandlung mit Vocabria plus Rilpivirin kleine, nicht progressive Erhöhungen des Gesamtbilirubins (ohne klinischen Ikterus) beobachtet. Diese Veränderungen werden als nicht klinisch relevant gewertet, da sie wahrscheinlich aufgrund der Konkurrenz zwischen Cabotegravir und dem unkonjugierten Bilirubin im gemeinsamen Clearance-Weg auftreten (UGT1A1).

Bei Patienten, die in klinischen Studien Vocabria plus Rilpivirin erhielten, wurden erhöhte Transaminasen (ALT/AST) beobachtet. Diese Erhöhungen wurden primär der akuten Virushepatitis zugeschrieben. Einige Patienten, die die orale Therapie erhielten, zeigten Transaminase-Erhöhungen, die einer vermuteten arzneimittelbedingten Lebertoxizität zugeschrieben wurden. Diese Veränderungen waren beim Absetzen der Behandlung reversibel (Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*).

Während klinischer Studien mit Vocabria plus Rilpivirin wurden erhöhte Lipasen beobachtet. Lipase Erhöhungen des Grades 3 und 4 traten bei Vocabria plus Rilpivirin im Vergleich zur Fortführung der ART vermehrt auf. Diese Erhöhungen waren generell asymptomatisch und

führten nicht zu einem Abbruch von Vocabria plus Rilpivirin. Es wurde ein Fall von lebensbedrohlicher Pankreatitis mit Lipase des Grades 4 und begleitenden Faktoren (einschließlich Pankreatitis in der Vogeschichte) in der ATLAS-2M Studie berichtet, für den ein Zusammenhang mit dem Injektionsregime nicht ausgeschlossen werden konnte.

Kinder und Jugendliche

Auf Grundlage von Daten aus den Analysen der MOCHA-Studie (IMPAACT 2017) zu Woche 16 (Kohorte 1C, n = 30) und Woche 24 (Kohorte 2, n = 144) wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen identifiziert.

Vocabria-Tabletten

Anwendungsgebiete (*Abschnitt 4.1 der Fachinformation*)

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

- die orale Einleitungsphase („*oral lead-in*“), um die Verträglichkeit von Vocabria und Rilpivirin vor Anwendung der langwirksamen Cabotegravir-Injektion plus langwirksamer Rilpivirin-Injektion zu prüfen.

- die orale Therapie für Erwachsene und Jugendliche, die einen geplanten Cabotegravir- plus Rilpivirin-Injektionstermin verpassen („*oral bridging*“).

Dosierung und Art der Anwendung (*Abschnitt 4.2 der Fachinformation*)

Vocabria sollte von Ärzten verschrieben werden, die über Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion verfügen. Die Vocabria-Tabletten werden in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die Kurzzeitbehandlung von HIV angewendet. Aus diesem Grund sollte die Fachinformation für Rilpivirin-Tabletten für die empfohlene Dosierung hinzugezogen werden.

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

Injektionsbesuche beraten haben, um die Virussuppression aufrecht zu erhalten und das Risiko eines erneuten Virusanstiegs und einer potentiellen Resistenzentwicklung durch versäumte Dosen zu vermindern (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*).

Der Facharzt und der Patient können entscheiden, entweder die Vocabria-Tabletten in einer oralen Einleitungsphase vor Beginn der Cabotegravir-Injektionen anzuwenden, um die Verträglichkeit von Cabotegravir zu beurteilen (siehe Tabelle 3-24) oder die Therapie direkt mit den Vocabria-Injektionen zu beginnen (siehe Fachinformation der Cabotegravir-Injektion).

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg)

Orale Einleitungsphase („oral lead in")

Bei Start einer oralen Einleitungsphase sollten die Vocabria-Tabletten zusammen mit den Rilpivirin-Tabletten etwa einen Monat (mindestens 28 Tage) eingenommen werden, um die Verträglichkeit von Cabotegravir und Rilpivirin zu beurteilen (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*). Eine 30 mg-Vocabria-Tablette sollte in Kombination mit einer 25 mg-Rilpivirin-Tablette einmal täglich eingenommen werden.

Tabelle 3-24: Empfohlenes Dosierungsschema

	ORALE EINLEITUNGSPHASE („*ORAL LEAD-IN*")
Arzneimittel	**Während des 1. Monats**
Vocabria	30 mg einmal täglich
Rilpivirin	25 mg einmal täglich

Orale Dosierung für die Überbrückung von Cabotegravir-Injektionen („oral bridging")

Wenn ein Patient beabsichtigt, eine geplante Injektion um mehr als 7 Tage zu verschieben, kann eine orale Therapie (eine 30 mg Vocabria-Tablette und eine 25 mg RilpivirinTablette einmal täglich) eingesetzt werden, um bis zu 2 aufeinanderfolgende monatliche Injektionsbesuche oder einen Injektionsbesuch alle 2 Monate zu ersetzen. Zur oralen Überbrückungstherapie mit anderen vollständig suppressiven antiretroviralen Therapien (ART) (hauptsächlich INI-basiert) liegen begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 *der Fachinformation*). Dauert die orale Überbrückungstherapie länger als 2 Monate an, wird ein alternatives orales antiretrovirales Regime empfohlen.

Die erste orale Therapiedosis sollte bei Patienten, die einmonatliche Injektionen erhalten, einen Monat (+/−7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von Cabotegravir und Rilpivirin eingenommen werden. Bei Patienten, die zweimonatliche Injektionen erhalten, sollte die erste

orale Therapiedosis zwei Monate (+/−7 Tage) nach den letzten Injektionsdosen von Cabotegravir und Rilpivirin eingenommen werden. Die Wiederaufnahme der Injektion sollte am Tag der letzten oralen Dosierung erfolgen.

Versäumte Dosen

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis der Vocabria-Tabletten vergisst, sollte der Patient die versäumte Dosis so schnell wie möglich nachholen, sofern die nächste Dosis nicht in den nächsten 12 Stunden eingenommen werden muss. Wenn die nächste Dosis in den nächsten 12 Stunden eingenommen werden muss, sollte der Patient die versäumte Dosis nicht einnehmen und mit dem üblichen Dosierungsplan fortfahren.

Wenn ein Patient innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme von Vocabria-Tabletten erbricht, sollte eine weitere Vocabria-Tablette eingenommen werden. Wenn der Patient mehr als 4 Stunden nach der Einnahme der Vocabria-Tabletten erbricht, muss der Patient bis zur nächsten geplanten Dosis keine weitere Vocabria-Dosis einnehmen.

Ältere Menschen

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Über die Anwendung von Cabotegravir bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.2 *der Fachinformation*).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance ≥ 60 bis < 90 ml/min), moderater (Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 60 ml/min) oder schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance ≥ 15 bis < 30 ml/ min und nicht unter Dialyse [siehe Abschnitt 5.2 *der Fachinformation*]) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit terminaler Nierenerkrankung oder an Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, untersucht. Da Cabotegravir zu mehr als 99 % an Proteine bindet, wird nicht erwartet, dass die Exposition von Cabotegravir durch Dialyse verändert wird. Wenn bei Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhalten, Cabotegravir angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Beeinträchtigung der Leber (*Child-PughScore A oder B*) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Cabotegravir wurde nicht an Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber (*Child-Pugh-Score C* [siehe Abschnitt 5.2 *der Fachinformation*]) untersucht. Wenn Cabotegravir bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leber angewendet wird, sollte es mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vocabria bei Kindern unter 12 Jahren und bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht von weniger als 35 kg ist noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Vocabria-Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Bei gleichzeitiger Einnahme mit Rilpivirin-Tabletten sollten Vocabria-Tabletten mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Überdosierung (*Abschnitt 4.9 der Fachinformation*)

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung von Vocabria. Falls es zu einer Überdosis kommt, ist der Patient unterstützend zu behandeln und bei Bedarf entsprechend zu überwachen.

Cabotegravir bindet im Plasma erwiesenermaßen stark an Proteine. Aus diesem Grund ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse die Ausscheidung des Arzneimittels aus dem Körper unterstützt.

Gegenanzeigen (*Abschnitt 4.3 der Fachinformation*)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 *der Fachinformation* genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, Rifapentin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin oder Phenobarbital (siehe Abschnitt 4.5 *der Fachinformation*).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (*Abschnitt 4.4 der Fachinformation*)

Baseline-Faktoren, die mit einem virologischen Versagen in Verbindung gebracht werden

Bevor mit dem Regime begonnen wird, sollte berücksichtigt werden, dass multivariate Analysen darauf hinweisen, dass eine Kombination aus mindestens zwei der folgenden Baseline-Faktoren mit einem erhöhten Risiko für virologisches Versagen verbunden sein kann: archivierte Rilpivirin Resistenzmutationen, HIV-1 Subtyp A6/A1 oder BMI $\geq$ 30 kg/m^2. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass virologisches Versagen häufiger auftritt, wenn diese Patienten nach dem zweimonatlichen Dosierungsschema behandelt werden als nach dem monatlichen Dosierungsschema. Bei Patienten mit einer unvollständigen oder ungewissen Behandlungsvorgeschichte ohne Resistenzanalysen aus Vorbehandlungen ist bei einem BMI $\geq$ 30 kg/m^2 oder HIV-1 Subtyp A6/A1 Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.1 *der Fachinformation*).

Schwerwiegende Hautreaktionen (SCARs)

Die schwerwiegenden Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Behandlung berichtet.

Patienten sollten zum Zeitpunkt der Verschreibung über Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Cabotegravir sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (falls erforderlich). Wenn der Patient bei der Anwendung von Cabotegravir eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Cabotegravir bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden im Zusammenhang mit Integrase-Inhibitoren, einschließlich Cabotegravir, Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion, einschließlich schwerer Leberreaktion. Die Behandlung mit Vocabria und anderen dafür in Betracht kommenden Arzneimitteln sollte umgehend abgebrochen werden, wenn Überempfindlichkeitszeichen oder -symptome auftreten (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag mit Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Hepatitis, Eosinophilie oder Angioödem). Der klinische Zustand, einschließlich Leberaminotransferasen, sollte überwacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1 *der Fachinformation*).

Lebertoxizität

Lebertoxizität wurde bei einer begrenzten Anzahl von Patienten, die mit oder ohne einer bekannten vorbestehenden Lebererkrankung Vocabria erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8 *der Fachinformation*). In klinischen Studien wurde Cabotegravir in einer oralen Einleitungsphase angewendet, um Patienten mit einem Risiko für eine Lebertoxizität zu identifizieren. Eine Überwachung der Leberwerte wird empfohlen. Die Behandlung mit Vocabria sollte bei einem Verdacht auf Lebertoxizität abgebrochen werden.

HBV-/HCV-Koinfektion

Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion wurden aus Studien mit Vocabria ausgeschlossen. Es wird nicht empfohlen, Vocabria bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion anzuwenden. Ärzte sollten die aktuellen Behandlungsrichtlinien für die Behandlung von HIV-Infektionen bei Patienten mit einer Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus beachten.

Für Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion wird eine Überwachung der Leberfunktion empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Bei der gleichzeitigen Verschreibung von Vocabria-Tabletten und Arzneimitteln, die die Exposition von Vocabria verringern könnten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5 *der Fachinformation*).

Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, sollten mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach der Einnahme der Vocabria-Tabletten eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 *der Fachinformation*).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Pathogene entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Vocabria oder eine 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 in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

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

Sonstige Bestandteile

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (*Abschnitt 4.5 der Fachinformation*)

Vocabria-Tabletten sind in Kombination mit Rilpivirin-Tabletten für die Behandlung von HIV-1 indiziert. Aus diesem Grund sollte für die damit zusammenhängenden Wechselwirkungen die Fachinformation für Rilpivirin hinzugezogen werden.

Wirkung von anderen Arzneimitteln auf die Pharmakokinetik von Cabotegravir

Cabotegravir wird primär durch Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 und in geringerem Ausmaß durch UGT1A9 metabolisiert. Arzneimittel, die starke UGT1A1- oder UGT1A9-Induktoren sind, vermindern voraussichtlich die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir, was zu einer fehlenden Wirksamkeit führt (siehe Abschnitt 4.3 *der Fachinformation* und nachstehende Tabelle 3-25). Bei schlechten Metabolisierern von

UGT1A1, die eine maximale klinische UGT1A1-Hemmung aufweisen, stiegen die mittlere AUC, C_{max} und C_{tau} von oralem Cabotegravir um das bis zu 1,5-fache an. Der Einfluss eines UGT1A1-Inhibitors kann etwas ausgeprägter sein, jedoch ist dieser Anstieg voraussichtlich nicht klinisch relevant, wenn die Sicherheitsmargen von Cabotegravir in Betracht gezogen werden. Daher werden in Anwesenheit von UGT1A1-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Erlotinib, Sorafenib) keine Dosierungsanpassungen für Vocabria empfohlen.

Cabotegravir ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp) und des *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP), es wird allerdings bei der gleichzeitigen Anwendung mit entweder P-gp- oder BCRP-Inhibitoren aufgrund der hohen Permeabilität von Cabotegravir keine Resorptionsveränderung erwartet.

Wirkung von Cabotegravir auf die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln

In vivo hatte Cabotegravir keine Wirkung auf das Cytochrom P450 (CYP) 3A4-Substrat Midazolam. *In vitro* induzierte Cabotegravir nicht CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4.

In vitro hemmte Cabotegravir organische Anionentransporter (OAT) 1 (IC50 = 0,81 µM) und OAT3 (IC50 = 0,41 µM). Daher ist bei der Co-Dosierung mit OAT1/3-Substratarzneimitteln mit engem therapeutischem Index (z. B. Methotrexat) Vorsicht geboten.

Auf der Grundlage des *in-vitro*- und klinischen Arzneimittelinteraktionsprofils wird nicht erwartet, dass Cabotegravir die Konzentrationen anderer antiretroviraler Arzneimittel, einschließlich Protease-Inhibitoren, Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Integrase-Inhibitoren, Entry-Inhibitoren oder Ibalizumab, verändert.

Die Arzneimittelwechselwirkungsdaten in Tabelle 3-25 stammen aus Studien mit oralem Cabotegravir (wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „C_{max}“ maximale beobachtete Konzentration und „Cτ” die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls).

Tabelle 3-25: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	**Wechselwirkung** Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	**Empfehlungen zur Komedikation**
HIV-1 Antivirale Arzneimittel		
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Etravirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % Cτ ↔ 0 %	Etravirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung von

		Vocabria-Tabletten ist nicht notwendig.
Nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor: Rilpivirin	Cabotegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 14 % Rilpivirin ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % Cτ ↓ 8 %	Rilpivirin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Eine Dosisanpassung von Vocabria-Tabletten bei gleichzeitiger Anwendung von Rilpivirin ist nicht notwendig.
Antiepileptika		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Cabotegravir ↓	Metabolische Induktoren können die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 *der Fachinformation*)
Antazida		
Antazida (z. B. Magnesium, Aluminium oder Kalzium)	Cabotegravir ↓	Die gleichzeitige Anwendung von Antazida kann die orale Resorption von Cabotegravir verringern und wurde noch nicht untersucht. Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, sollten mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach der oralen Einnahme von Vocabria angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*).
Antimykobakterielle Arzneimittel		
Rifampicin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 6 %	Rifampicin verringerte die Plasmakonzentration von Cabotegravir signifikant, was wahrscheinlich zum Verlust der therapeutischen Wirkung führt. Es

		wurden keine Dosierungsempfehlungen für die gleichzeitige Anwendung von Vocabria und Rifampicin festgelegt; die gleichzeitige Anwendung von Vocabria mit Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 *der Fachinformation*).
Rifapentin	Cabotegravir ↓	Rifapentin kann die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir signifikant verringern. Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 *der Fachinformation*).
Rifabutin	Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21 % C_{max} ↓ 17 % Cτ ↓ 8 %	Rifabutin veränderte die Plasmakonzentrationen von Cabotegravir nicht signifikant. Es ist keine Dosisanpassung notwendig. Vor Beginn der oralen Cabotegravir-Therapie sollte hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung von Rifabutin die Fachinformation für die Cabotegravir-Injektion hinzugezogen werden
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG)	EE ↔ AUC ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % Cτ ↔ 0 % LNG ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % Cτ ↑ 7 %	Cabotegravir veränderte die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol und Levonorgestrel auf klinisch relevanter Ebene nicht signifikant. Eine Dosisanpassung der oralen Kontrazeption bei gleichzeitiger Anwendung von Vocabria-Tabletten ist nicht notwendig.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (*Abschnitt 4.6 der Fachinformation*)

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Daten im Zusammenhang mit der Anwendung von Cabotegravir bei Schwangeren vor. Die Auswirkungen von Vocabria auf die Schwangerschaft beim Menschen sind unbekannt.

Cabotegravir war bei der Untersuchung an trächtigen Ratten und Kaninchen nicht teratogen. Höhere Expositionen als die therapeutische Dosis zeigten jedoch eine Reproduktionstoxizität bei Tieren (siehe Abschnitt 5.3 *der Fachinformation*). Die Relevanz in Bezug auf die Schwangerschaft beim Menschen ist unbekannt.

Die Einnahme von Vocabria-Tabletten wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der erwartete Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Auf der Grundlage tierexperimenteller Daten wird erwartet, dass Cabotegravir in die Muttermilch übergeht, obwohl dies am Menschen noch nicht bestätigt wurde.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Cabotegravir auf die menschliche Fertilität bei Männern oder Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Auswirkungen von Cabotegravir auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 *der Fachinformation*).

Nebenwirkungen (*Abschnitt 4.8 der Fachinformation*)

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Studien mit monatlicher Dosierung waren Kopfschmerzen (bis zu 12 %) und Fieber[4] (10 %).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der ATLAS-2M Studie mit zweimonatlicher Dosierung, die vom Prüfarzt als zusammenhängend angenommen wurden, waren Kopfschmerzen (7 %) und Fieber[4] (7 %).

Die schwerwiegenden Hautreaktionen (SCARs) Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurden im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die für Cabotegravir und Rilpivirin ermittelt wurden, sind in Tabelle 3-26 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

Tabelle 3-26: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen[1]

MedDRA- Systemorganklasse (SOC)	**Häufigkeits-kategorie**	**Nebenwirkungen für das Schema Vocabria + Rilpivirin**
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion*
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Depression Angst Abnorme Träume Schlaflosigkeit
	Gelegentlich	Suizidversuch; Suizidgedanken (insbesondere bei Patienten mit einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
	Gelegentlich	Somnolenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Erbrechen Abdominalschmerz[2] Flatulenz Diarrhö
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Lebertoxizität
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag[3]
	Gelegentlich	Urtikaria* Angioödem*
	Sehr selten	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fieber[4]
	Häufig	Müdigkeit Asthenie Unwohlsein
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme
	Gelegentlich	Erhöhte Transaminase Erhöhtes Bilirubin im Blut

[1] Die Häufigkeit der festgestellten Nebenwirkungen basiert auf allen gemeldeten Ereignissen und ist nicht auf jene Ereignisse beschränkt, bei denen der Prüfarzt zumindest einen möglichen Zusammenhang mit der Behandlung gesehen hat.
[2] Abdominalschmerz umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Schmerzen im Oberbauch.
[3] Hautausschlag umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Ausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Ausschlag, makulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz.
[4] Fieber umfasst die folgenden gruppierten bevorzugten Begriffe gemäß MedDRA: Wärmegefühl, erhöhte Körpertemperatur.
* Siehe bitte Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*

Das allgemeine Sicherheitsprofil zu Woche 96 und Woche 124 der Studie FLAIR stimmte mit dem zu Woche 48 beobachteten Profil überein, ohne dass neue Sicherheit befunde ermittelt wurden. In der Verlängerungsphase der Studie FLAIR ergaben sich bei der direkten Initiierung des Vocabria- und Rilpivirin-Injektionsschemas keine neuen Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit dem Wegfall der oralen Einleitungsphase (siehe Abschnitt 5.1 *der Fachinformation).*

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gewichtszunahme

In Woche 48 hatten Patienten in den Studien FLAIR und ATLAS, die Vocabria plus Rilpivirin erhielten, durchschnittlich 1,5 kg Körpergewicht und Patienten, die weiterhin ihre übliche antiretrovirale Therapie erhielten, durchschnittlich 1,0 kg (gepoolte Analyse) zugenommen. In den Einzelstudien FLAIR und ATLAS betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme in den Studienarmen mit Vocabria plus Rilpivirin 1,3 kg bzw. 1,8 kg im Vergleich zu 1,5 kg bzw. 0,3 kg in den Vergleichsarmen.

In Woche 48 betrug die durchschnittliche Gewichtszunahme in ATLAS-2M sowohl im monatlichen als auch im zweimonatlichen Vocabria plus Rilpivirin-Dosierungsarm 1,0 kg.

Änderungen der Laborwerte

Es wurden bei der Behandlung mit Vocabria plus Rilpivirin kleine, nicht progressive Erhöhungen des Gesamtbilirubins (ohne klinischen Ikterus) beobachtet. Diese Veränderungen werden als nicht klinisch relevant gewertet, da sie wahrscheinlich aufgrund der Konkurrenz zwischen Cabotegravir und dem unkonjugierten Bilirubin im gemeinsamen Clearance-Weg auftreten (UGT1A1).

Bei Patienten, die in klinischen Studien Vocabria plus Rilpivirin erhielten, wurden erhöhte Transaminasen (ALT/AST) beobachtet. Diese Erhöhungen wurden primär der akuten Virushepatitis zugeschrieben. Einige Patienten, die die orale Therapie erhielten, zeigten Transaminase-Erhöhungen, die einer vermuteten arzneimittelbedingten Lebertoxizität zugeschrieben wurden. Diese Veränderungen waren beim Absetzen der Behandlung reversibel (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*).

Während klinischer Studien mit Vocabria plus Rilpivirin wurden erhöhte Lipasen beobachtet. Lipase Erhöhungen des Grades 3 und 4 traten bei Vocabria plus Rilpivirin im Vergleich zur Fortführung der ART vermehrt auf. Diese Erhöhungen waren generell asymptomatisch und führten nicht zu einem Abbruch von Vocabria plus Rilpivirin. Es wurde ein Fall von lebensbedrohlicher Pankreatitis mit Lipase des Grades 4 und begleitenden Faktoren (einschließlich Pankreatitis in der Vorgeschichte) in der ATLAS-2M Studie berichtet, für den ein Zusammenhang mit dem Injektionsregime nicht ausgeschlossen werden konnte.

Kinder und Jugendliche

Auf Grundlage von Daten aus den Analysen der MOCHA-Studie (IMPAACT 2017) zu Woche 16 (Kohorte 1C, n = 30) und Woche 24 (Kohorte 2, n = 144) wurden keine neuen Sicherheitsbedenken bei Jugendlichen (im Alter von mindestens 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg) im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen identifiziert.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß der Angaben in Annex II des EPAR (Abschnitt B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und des Abschnitts 4.2 der Fachinformation sollte Vocabria

von Ärzt*innen verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzen (1-3).

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

Nicht zutreffend.

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

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

In Anhang IID des EPAR (3) sind folgende Bedingungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels vorgesehen:

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Beschreibung	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird eine prospektive Kohortenstudie (COMBINE-2 Studie) durchführen, um Daten von Patienten zu sammeln und die klinische Effektivität, Einhaltung, Dauer und Abbrüche nach Beginn des langwirksamen Cabotegravir und Rilpivirin Regime zu beurteilen. Die Studie wird auch die Resistenz und das Ansprechen auf nachfolgende antiretrovirale Regime von Patienten, die vom langwirksamen Cabotegravir und	September 2026

Rilpivirin Regime zu einem anderen Regime wechseln, überwachen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die Zwischenergebnisse der Studie jährlich und die Endergebnisse der Studie bis September 2026 einreichen.	
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird eine fünfjährige Studie zur Anwendung des Arzneimittels (sog. *Drug Utilisation Study* [DUS]) in der klinischen Praxis durchführen. Diese beobachtende Kohortenstudie wird darauf abzielen, die Patientenpopulation, die Regime mit langwirksamer Cabotegravir-Injektion und/oder langwirksamer Rilpivirin-Injektion erhalten, in der klinischen Routinepraxis besser zu verstehen. Die Studie wird Verwendungsmuster, die Einhaltung und die klinische Effektivität nach dem Inverkehrbringen dieser Regime beurteilen und die Resistenz bei virologischem Versagen, wenn Resistenzdaten verfügbar sind, überwachen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die Zwischenergebnisse der Studie jährlich und die Endergebnisse der DUS bis September 2026 einreichen.	September 2026

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Zur Risikominimierung sind im EU- Risk-Management-Plan (EU-RMP) die in Tabelle 3-27 aufgelisteten Maßnahmen beschrieben (4).

Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Vocabria)

Sicherheitsbedenken	**Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Wichtige identifizierte Risiken		
Hepatotoxizität	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur	Keine

	Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation bereitgestellt. Empfehlungen zur Überwachung der Leber-Werte sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation bereitgestellt. Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, welches ausschließlich von HIV-erfahrenen Ärzten verordnet wird.	
Wichtige potentielle Risiken		
Medikationsfehler sowie mangelhafte Adhärenz	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.2 und 4.4 der Fachinformation bereitgestellt. Das Arzneimittel wird ausschließlich von Ärzten verabreicht. Unterschiedliche Packungsdesigns sowie Logo für jede Phase der Behandlung.	Keine
Fehlende Daten		
Anwendung in der Schwangerschaft	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in Abschnitt 4.6 der Fachinformation bereitgestellt. Es handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel, welches ausschließlich von HIV-erfahrenen Ärzten verordnet wird.	Keine

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es sind keine weiteren Anforderungen bekannt.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf der Fachinformation zu Vocabria, den Angaben in Annex II des EPAR (Abschnitt B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und dem EU-Risk-Management-Plan zu Vocabria (1-4).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 400 mg/600 mg Depot-Injektionssuspension, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023252. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
2. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 30 mg Filmtabletten, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023253/vocabria-30-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
3. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) - Produktinformation Vocabria. Stand: Januar 2025.
4. ViiV Healthcare BV. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for VOCABRIA. Version 4.3. 2024.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-28 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	BMI-Bestimmung	„Bei der Anwendung der Vocabria-Injektion **sollte** das medizinische Fachpersonal den *Body-Mass-Index* (BMI) des Patienten berücksichtigen, um sicherzustellen, dass die Nadellänge ausreicht, um den Gluteus-Muskel zu erreichen.“ (S.3, Abschnitt 4.2 der Fachinformation)	Ja

2	Überwachung auf Hautreaktionen	„Die schwerwiegenden Hautreaktionen Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Behandlung berichtet. Patienten **sollten** zum Zeitpunkt der Verschreibung über Anzeichen und Symptome aufgeklärt und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, sollte Cabotegravir sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden (falls erforderlich). Wenn der Patient bei der Anwendung von Cabotegravir eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Cabotegravir bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden“ (S. 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Schwerwiegende Hautreaktionen (SCARs)) „Die schwerwiegenden Hautreaktionen (SCARs) Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) wurden im Zusammenhang mit der Cabotegravir-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.4 *der Fachinformation*).“ (S. 4, Abschnitt 4.8 der Fachinformation)	Ja
3	Überwachung des klinischen Zustandes	„Der klinische Zustand, einschließlich Leberaminotransferasen, **sollte** überwacht und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.1).“ (S. 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Überempfindlichkeitsreaktionen) „Falls es zu einer Überdosis kommt, **ist** der Patient unterstützend zu behandeln und bei Bedarf entsprechend zu überwachen.“ (S.6, Abschnitt 4.9 der Fachinformation)	Ja

4	Überwachung der Leberfunktion	„Eine Überwachung der Leberwerte wird **empfohlen**. Die Behandlung mit Vocabria sollte bei einem Verdacht auf Lebertoxizität abgebrochen werden (siehe Abschnitt „Langwirksame Depotwirkung der Vocabria-Injektion“).“ (S. 3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Lebertoxizität)	Ja
5	Maßnahmen bei HBV-/HCV Koinfektion	„Es wird nicht empfohlen, Vocabria bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion anzuwenden. Ärzte **sollten** die aktuellen Behandlungsrichtlinien für die Behandlung von HIV-Infektionen bei Patienten mit einer Koinfektion mit dem Hepatitis-B-Virus beachten.“ (S.3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation, HBV-/HCV-Koinfektion) „Für Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion liegen nur begrenzte Daten vor. Bei Patienten mit einer Hepatitis-C-Koinfektion wird eine Überwachung der Leberfunktion **empfohlen**.“ (S.3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation, HBV-/HCV-Koinfektion)	Ja
6	Vorsorge Immun-Rekonstitutions-Syndrom	„Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Pathogene entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalievirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom **ist** zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.“ (S. 3 - 4, Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Immun-Rekonstitutions-Syndrom)	Ja

7	Maßnahmen bei opportunistischen Infektionen	„Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Vocabria oder eine 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 in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind." (S. 4, Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Opportunistische Infektionen)	Ja
8	Maßnahmen bei Behandlungsabbruch oder virologischem Versagen	„Nach Absetzen der Vocabria- und Rilpivirin-Injektionstherapie **ist** es erforderlich, ein alternatives, vollständig suppressives antiretrovirales Regime innerhalb eines Monats nach der letzten Injektion von Vocabria bei einer monatlichen Dosierung und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Vocabria-Injektion bei einer zweimonatlichen Dosierung einzuführen (siehe Abschnitt 4.4)." (S.1, Abschnitt 4.2 der Fachinformation) „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 Vocabria bei einer monatlichen Dosierung und innerhalb von zwei Monaten nach der letzten Vocabria-Injektion bei einer zweimonatlichen Dosierung einzuführen." (S.3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation) „Wenn der Verdacht auf virologisches Versagen besteht, **muss** so schnell wie möglich ein alternatives Regime angewendet werden." (S.3, Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Ja

9	Patientenaufklärung	„Vor Therapiebeginn mit der Vocabria-Injektion **sollten** medizinische Fachkräfte die Patienten, die dem erforderlichen Injektionsschema zustimmen, sorgfältig ausgewählt und über die Bedeutung der Einhaltung der geplanten Injektionstermine beraten haben, um die Virussuppression aufrecht zu erhalten und das Risiko eines erneuten Virusanstiegs und einer potentiellen Resistenzentwicklung durch versäumte Dosen zu vermindern." (S.1, Abschnitt 4.2 der Fachinformation) „Die Patienten **müssen** darauf hingewiesen werden, dass Vocabria oder eine 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." (S.4, Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Opportunistische Infektionen) „Die Patienten **sollten** darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Vocabria-Injektion über Schwindel, Müdigkeit und Somnolenz berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil der Vocabria-Injektion sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden." (S.4, Abschnitt 4.7 der Fachinformation)	Ja
Quelle: (1, 2)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Januar 2025 (1, 2)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels

derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-28 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen werden vollständig in der verwendeten EBM-Version abgebildet (3).

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

1. Quartal 2025 (3)

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 400 mg/600 mg Depot-Injektionssuspension, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023252. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
2. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Vocabria 30 mg Filmtabletten, Stand 01/2025. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023253/vocabria-30-mg-filmtabletten. Zugriffsdatum: 27.01.2025.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 1. Quartal 2025) Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2025.pdf. Zugriffsdatum: 06.01.2025.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben. Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt. Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen. Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Tabelle 3-29 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	**Studientitel**	**Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a]**	**Status**	**Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV**	**Zulassungsstudie [ja/nein]**	**Quelle SAS-Auszug**	**Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellen**	**Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen**
Keine	-	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt							-	-
In Prozent (%)								-
a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

Nicht zutreffend.

3.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.