

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Rilpivirin (EDURANT[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

*Infektion mit HIV-1 bei antiretroviral nicht
vorbehandelten Patienten*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	33
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	65
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	77
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	84
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Therapieempfehlungen gemäß deutsch-österreichischer Leitlinie	10
Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankung bei Erwachsenen nach der CDC-Klassifikation von 1993	21
Tabelle 3-3: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation	22
Tabelle 3-4: Sehr häufige ($\geq 1/10$) und häufige ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Nebenwirkungen bei in der deutsch-österreichischen Leitlinie empfohlenen NNRTIs, PIs und INIs	27
Tabelle 3-5: Prävalenz von HIV/Aids in Deutschland	34
Tabelle 3-6: Inzidenz von HIV/Aids in Deutschland	35
Tabelle 3-7: Zahl der mit ART behandelten HIV/Aids-Patienten in Deutschland	36
Tabelle 3-8: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2011 bis 2017	37
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-10: Bestimmung Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	39
Tabelle 3-12: HIV/Aids Kohorten	42
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (alle verfügbaren Packungsgrößen)	54
Tabelle 3-18: Kosten der <i>Backbone</i> -Therapien	55
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	57
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	58

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel) und Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie) in Verbindung mit den <i>Backbones</i> (pro Patient und insgesamt)	59
Tabelle 3-24: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln	70
Tabelle 3-25: Vorgesehene Maßnahmen für Sicherheitsrisiken	79

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion bei Erwachsenen.....	18
Abbildung 2: Häufigkeit von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen in den pivotalen klinischen Studien ECHO und THRIVE (gepoolte Analyse) innerhalb der ersten 48 Wochen.....	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEP	Apothekeneinkaufspreis
Aids	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
ApU	Herstellerabgabepreis
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
AVP (-N/-B)	Apothekenverkaufspreis (netto/brutto)
CART	Antiretrovirale Kombinationstherapie
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
C _{max}	Maximalkonzentration
C _{min}	Minimalkonzentration
CYP3A	Cytochrom P450 3A
DDD	Defined Daily Dose
DHHS	Department of Health and Human Services
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen
eGFR _{creat}	Geschätzte glomeruläre Filtrations-Rate auf Basis des Serum-Kreatininspiegels
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
γ-GT	γ -Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy (hochaktive antiretrovirale Therapie)
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym A

HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
HIV-2	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 2
INI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
IU	International Unit
LDL	Low density lipoprotein
P-gp	Permeabilitäts-Glykoprotein
PDE 5	Phosphodiesterase Typ 5
PI	Proteaseinhibitor
N(t)RTI	Nukleosidaler/Nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PSUR	Periodic Safety Update Report
QTc	Frequenzkorrigierte QT-Zeit
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
Stk.	Stück
TLOVR	Zeit bis zum virologischen Therapieversagen
TMC278	Studienbezeichnung für Rilpivirin
ZNS	Zentrales Nervensystem

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Rilpivirin (EDURANT[®]; ATC-Code J05AG05) ist ein nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI). Das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, ist die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet ist der NNRTI Efavirenz (SUSTIVA[®]; ATC-Code: J05AG03) in Kombination mit einer der beiden in den deutsch-österreichischen bzw. amerikanischen Leitlinien (1, 2) empfohlenen „Backbone“-Therapien Tenofovir/Emtricitabin (TRUVADA[®]) bzw. Abacavir/Lamivudin (KIVEXA[®]). Die Kombination Zidovudin/Lamivudin (COMBIVIR[®]) ist ebenfalls als *Backbone*-Therapie darstellbar.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat am 22.11.2011 (Beratungsanforderung Nummer: 2011-B-028) stattgefunden. In diesem Gespräch wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt vorgeschlagen: „Die Geschäftsstelle stellt klar, dass die vom Unterausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Efavirenz in Kombination mit zwei nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitoren NRTI (Tenofovir plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin) ist. [...] Die Ergebnisse mit der Therapie in der Kontrollgruppe Efavirenz und Lamivudin plus Ziduvudin können zusätzlich im Dossier dargestellt 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 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie im Beratungsgespräch am 22.11.2011 mit dem G-BA ausweislich des Protokolls erörtert, wird von Seiten Janssen-Cilag auch Efavirenz in Kombination mit Zidovudin/Lamivudin als eine Variante einer zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen. Diese Ansicht wird im Folgenden begründet. Die Festlegung folgt ansonsten den Kriterien des G-BA.

Der NNRTI Rilpivirin ist für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zugelassen.

Gemäß Leitlinien werden Kombinationen aus jeweils zwei nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (N(t)RTI) (sogenannter „Backbone“) mit einem Vertreter aus drei unterschiedlichen Wirkstoffklassen (NNRTI, Protease-Inhibitoren [PI] und Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren [INI]) kombiniert, da eine Monotherapie vor allem mit RT-Inhibitoren aufgrund eines größeren Risikos von Resistenzbildung und einer geringeren Wirksamkeit zurzeit nicht empfohlen wird (1, 2). Als Kombinationspartner stehen prinzipiell folgende Wirkstoffe zur Verfügung (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Therapieempfehlungen gemäß deutsch-österreichischer Leitlinie

Kombinationspartner 1 („Backbone“)	Kombinationspartner 2
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen:</p> <p>Empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenofovir/Emtricitabin (TRUVADA®) (AII) • Abacavir/Lamivudin (KIVEXA®) (AII) ¹ <p>Alternativen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenofovir/Lamivudin (AII) ² • Zidovudin/Lamivudin (COMBIVIR®) (AI) ³ • Didanosin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (CII) ⁴ • Stavudin/Lamivudin bzw. Emtricitabin (CII) ⁵ <p>Nicht empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lamivudin/Emtricitabin (EIII) • Zidovudin/Stavudin (EII) • Didanosin/Stavudin (EII) • Tenofovir/Didanosin (DII) • Tenofovir/Abacavir (DIII) 	<p>Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):</p> <p>Empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efavirenz (SUSTIVA®) (AII) ⁶ • Nevirapin (VIRAMUNE®) (AII) ⁷ <p>Proteaseinhibitoren (PI) ⁸:</p> <p>Empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir/r (REYATAZ®) (AII) • Darunavir/r (PREZISTA®) (AII) • Lopinavir/r (KALETRA®) (AII) • Fosamprenavir/r (TELZIR®) (AII) <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saquinavir ⁹/r (INVIRASE®) (BII) <p>Nicht empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indinavir/r (CRIXIVAN®) (CII) • Nelfinavir/r (VIRACEPT®) (DII) • Tipranavir/r (APTIVUS®) (EII) • Ritonavir (in therapeutischer Dosierung) (NORVIR®) (DII) <p>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INI):</p> <p>Empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raltegravir (ISENTRESS®) (AII)

Quelle: (1)

¹ Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >10⁵ Viruskopien/ml und hohem kardiovaskulärem Risiko (Framingham-Score >20%/10 Jahre).

² Als Alternative empfohlen.

³ Aufgrund eines deutlichen Trends zur peripheren Lipoatrophie nur als Alternative anzusehen.

⁴ Relativ gut verträgliche und einfach einzunehmende Alternative.

⁵ Nicht empfohlen und nur in begründeten Einzelfällen anzuwenden.

⁶ Kein Einsatz bei Schwangerschaft und bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch (4).

⁷ Einsatz mit Vorsicht bei bestehender Lebererkrankung, bei Männern mit mehr als 400 CD4-Zellen/µl bzw. bei Frauen mit mehr als 250 CD4-Zellen/µl.

⁸ Nahezu alle PI sind in Kombination mit niedrig dosiertem (100 mg ein- bis zweimal täglich) Ritonavir (r) stärker wirksam („Ritonavir-Boosting“, „PI/r“) und deshalb in dieser Kombination unbedingt zu bevorzugen.

⁹ Saquinavir ohne Ritonavir-Boosterung wird wegen ungenügender Wirksamkeit nicht eingesetzt (EII).

AI: Empfehlung auf der Basis von klinischen Endpunktstudien

AII: Eindeutige Empfehlung auf der Basis von Surrogatmarkerstudien oder Kohortendaten.

BII: Im Allgemeinen ratsam auf der Basis von Surrogatmarkerstudien oder Kohortendaten.

CII: Vertretbar auf der Basis von Surrogatmarkerstudien oder Kohortendaten.

DII: Im Allgemeinen abzulehnen auf der Basis von Surrogatmarkerstudien oder Kohortendaten.

DIII: Im Allgemeinen abzulehnen auf Basis von Expertenmeinung.

EII: Eindeutige Ablehnung auf der Basis von Surrogatmarkerstudien oder Kohortendaten.

In der deutsch-österreichischen Leitlinie werden Fixkombinationen der N(t)RTIs Tenofovir/Emtricitabin (TRUVADA®)(5) und Abacavir/Lamivudin (KIVEXA®)(6) als *Backbone* empfohlen (1). Beide wurden in pivotalen Studien als *Backbone* mit Rilpivirin kombiniert untersucht (7, 8). Zusätzlich wurde in einer der Studien die Kombination Zidovudin/Lamivudin (COMBIVIR®)(9) untersucht (8). Diese Kombination wird in der Leitlinie als Alternative zu Tenofovir/Emtricitabin und Abacavir/Lamivudin angesehen.

Jedes der in Tabelle 3-1 aufgeführten Therapieregime ist mit Vor- und Nachteilen verbunden, sodass die deutschen-österreichischen Leitlinien bezüglich der Initialtherapie keine eindeutige Empfehlung aussprechen. Vielmehr ist die Therapie der Wahl stark von den individuellen Patientencharakteristika abhängig (1). Die Wahl der Therapie sollte individuell auf Grundlage der virologischen Wirksamkeit, der Toxizität, der Anzahl der Tabletten und der Häufigkeit ihrer Einnahme, möglicher Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, den Ergebnissen von Resistenztests und Begleiterkrankungen getroffen werden, sodass ein anderes als ein empfohlenes Therapieregime das Regime der Wahl für einen Patienten sein kann (1, 2).

Backbone-Therapie

Gemäß der deutsch-österreichischen Leitlinie (1) sollten Emtricitabin oder Lamivudin Bestandteil jeder Initialtherapie sein. Grund hierfür sind ihre in prospektiven randomisierten Studien (10) festgestellten vergleichbaren antiviralen Wirksamkeiten sowie ihre günstigen Nebenwirkungsprofile. Grundsätzlich werden Fixkombinationen empfohlen. Einzelsubstanzen können, wo nötig, z. B. bei Dosisreduktion bei Niereninsuffizienz oder Intoleranz, ebenfalls verordnet werden (1).

Folgende Fixkombinationen von jeweils zwei N(t)RTIs sind in Deutschland als *Backbone*-Therapie verfügbar (11):

- Tenofovir/Emtricitabin (TRUVADA®)(5)
- Abacavir/Lamivudin (KIVEXA®)(6)
- Zidovudin/Lamivudin (COMBIVIR®)(9)

Tenofovir/Emtricitabin und Abacavir/Lamivudin werden, wie in Tabelle 3-1, aufgrund ihrer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit für den Therapiebeginn empfohlen (1). Die Kombinationen aus Tenofovir und Lamivudin, die allerdings nicht als Fixkombination zugelassen ist, wird ebenfalls als gut wirksame und verträgliche Alternative empfohlen.

Die Kombination Zidovudin/Lamivudin ist die am längsten untersuchte (12). Ihre virologische Wirksamkeit ist mit Tenofovir/Emtricitabin und Abacavir/Lamivudin vergleichbar, der Anstieg der CD4-Zellen allerdings etwas geringer und die Abbruchrate höher als unter Tenofovir/Emtricitabin (13, 14). Es zeigte sich zudem ein deutlicherer Trend zur peripheren Lipoatrophie unter Zidovudin/Lamivudin als unter Tenofovir/Emtricitabin (15-17). Außerdem muss Zidovudin/Lamivudin zweimal täglich eingenommen werden (9). Trotz allem ist Zidovudin bis heute Bestandteil vieler Regime, da es bei bestimmten

Resistenzkonstellationen sehr wertvoll sein kann. Fehlende Neurotoxizität und gute Liquorgängigkeit sind weitere Vorteile. Auch in der Transmissionsprophylaxe spielt es eine wichtige Rolle (11). So wird Zidovudin/Lamivudin bei Schwangeren zur Vermeidung einer perinatalen Transmission bevorzugt eingesetzt (2).

In der Patientengruppe mit Viruslast unter 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml gibt es sogar Evidenz dafür, dass Zidovudin/Lamivudin gegenüber Abacavir/Lamivudin nicht unterlegen ist, wie DeJesus et al. (2004) gezeigt haben (15). Das virologische Ansprechen – gemessen als Zeit bis zum virologischen Therapieversagen (*Time to Loss of Virologic Response*, TLOVR) – lag in der mit Abacavir/Lamivudin und Efavirenz behandelten Gruppe bei 72% und in der mit Zidovudin/Lamivudin und Efavirenz behandelten Gruppe bei 70%, wobei die Unterschiede nicht signifikant waren. 70% hatten Nebenwirkungen des Grades 2-4 unter Abacavir/Lamivudin und Efavirenz und 77% unter Zidovudin/Lamivudin und Efavirenz, wobei auch hier der Unterschied nicht signifikant war.

Wenn Therapieerfolg als Reduktion der Viruslast <50 HIV-1-RNA-Kopien/ml definiert wird, zeigt auch die GS-934-Studie in einer Langzeitbetrachtung über 144 Wochen eine Nichtunterlegenheit von Zidovudin/Lamivudin gegenüber Tenofovir/Emtricitabin (17, 18). 56% der Patienten unter Zidovudin/Lamivudin und Efavirenz hatten nach 144 Wochen ein dauerhaftes virologisches Ansprechen gezeigt verglichen mit 64% unter Tenofovir/Emtricitabin und Efavirenz. Der gemessene Unterschied war allerdings nicht signifikant (P=0.08).

Die weiteren zugelassenen und in Tabelle 3-1 angeführten *Backbones* werden hier nicht weiter betrachtet, da sie in den Leitlinien mit niedrigerem Evidenzniveau ausgewiesen sind.

NNRTI-basierte Kombinationstherapie

Vorteile einer NNRTI-basierten Kombinationstherapie sind die sehr gute Wirksamkeit, die einfache Einnahme und ein niedriges Risiko kardiovaskulärer Komplikationen (1, 19-21). NNRTI-basierte Behandlungsregime werden daher aufgrund ihres im Vergleich zu PI-basierten Therapien relativ fragilen Resistenzprofils vor allem bei Patienten eingesetzt, deren Adhärenz der behandelnde Arzt als gut einschätzt (11).

Neben Rilpivirin sind in Deutschland zwei NNRTI zur Initialtherapie von antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten zugelassen: Efavirenz (SUSTIVA®)(22) und Nevirapin (VIRAMUNE®)(23).

Im Vergleich zu Efavirenz weist Nevirapin eine etwas höhere Lebertoxizität auf. Risikofaktoren stellen weibliches Geschlecht, asiatische Abstammung, höhere prätherapeutische CD4-Zellzahlen sowie eine vorbestehende Lebererkrankung dar (4, 24, 25). Während in der aktuellen Fassung der amerikanischen Leitlinie Rilpivirin als alternativer NNRTI zu Efavirenz empfohlen wird, wird die Anwendung von Nevirapin hier nur noch als akzeptabel angesehen, und zwar ausschließlich bei Frauen mit CD4-Zellzahlen <250/µl und Männern mit CD4-Zellzahlen <400/µl (2). In der deutsch-österreichischen Leitlinie finden sich dieselben Anwendungsbeschränkungen zu Nevirapin (1). In den britischen Leitlinien

(26) heißt es zudem (S. 571; Übersetzung Janssen-Cilag): „Nach Ansicht der Verfasser sollte Efavirenz als Mittel der ersten Wahl für alle Patienten erwogen werden. Diese Empfehlung beruht auf Wirksamkeit, Dauer des Ansprechens, Toxizitätsprofil, Anwendungsfreundlichkeit und Kosten der Substanz. [...] Nevirapin steht als Alternative für Frauen mit Schwangerschaftswunsch und Patienten mit psychischen Störungen zur Verfügung, sollte aber nur innerhalb der vorgegebenen CD4-Zellzahl-Kriterien angewandt werden.“

Aufgrund dieser Einschränkungen und entsprechend den oben definierten Kriterien ist innerhalb der NNRTI Efavirenz die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 1) Efavirenz ist zugelassen zur Behandlung von antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion.
- 2) Es handelt sich um eine medikamentöse Behandlung.
- 3) Für keines der als Vergleichstherapie in Frage kommenden Arzneimittel wurde durch den G-BA ein patientenrelevanter Nutzen bereits festgestellt.
- 4) Efavirenz ist in Leitlinien der entsprechenden medizinischen Fachgesellschaften als Mittel der Wahl empfohlen. Es gehört somit nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet.
- 5) Innerhalb der NNRTI-Klasse ist Efavirenz das kostengünstigste Medikament und damit das wirtschaftlichste.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Rahmen eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA festgelegt. Das Beratungsprotokoll liegt dem Dossier bei.

Angaben zu Therapieempfehlungen sind Leitlinien, ausgewählter Sekundärliteratur und den dort zitierten Quellen entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, konsentrierte Version vom 4.3.2010. 2010.

- (2) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services; October 14, 2011. 1–167. Adresse: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Abgerufen am 19.11.2011.
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2011-B-028. 2011(22. November 2011).
- (4) Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG). Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. AWMF-Leitlinien-Register. 2008;Nr. 055/002:1-17.
- (5) Gilead Sciences International Limited. SmPC Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten. 2010.
- (6) ViiV Healthcare UK Limited. SmPC Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten. 2009.
- (7) Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9787):238-46.
- (8) Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9787):229-37.
- (9) ViiV Healthcare UK Limited. SmPC Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten. 2008.
- (10) Bartlett JA, Fath MJ, Demasi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Aids*. 2006;20(16):2051-64.
- (11) Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2010. www.hivbuch.de: Medizin Fokus Verlag; 2010.
- (12) Eron JJ, Jr., Murphy RL, Peterson D, Pottage J, Parenti DM, Jemsek J, et al. A comparison of stavudine, didanosine and indinavir with zidovudine, lamivudine and indinavir for the initial treatment of HIV-1 infected individuals: selection of thymidine analog regimen therapy (START II). *Aids*. 2000;14(11):1601-10.
- (13) Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(5):535-40.
- (14) Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *Jama*. 2004;292(2):191-201.
- (15) DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. 2004;39(7):1038-46.
- (16) Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006;354(3):251-60.

- (17) Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, Dejesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47(1):74-8.
- (18) Gilead Sciences I. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study of the Treatment of Antiretroviral- Naive, HIV-1-Infected Subjects Comparing Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine in Combination with Efavirenz Versus Combivir® (lamivudine/zidovudine) and Efavirenz: Gilead Sciences, Inc.2008. Report No.: GS-01-934.
- (19) Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2003;349(24):2293-303.
- (20) Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte A, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2007;356(17):1723-35.
- (21) Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 2010;201(3):318-30.
- (22) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. SmPC Sustiva (Efavirenz). 2009.
- (23) Boehringer Ingelheim International GmbH. SmPC Viramune (Nevirapin). 2008.
- (24) De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E, Knobel H, Negrodo E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med.* 2008;9(4):221-6.
- (25) Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, Lundgren JD, Gill MJ, Gatell JM, et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *Aids.* 2009;23(13):1689-99.
- (26) Laguno M, Larrousse M, Blanco JL, Leon A, Milinkovic A, Martinez-Rebozler M, et al. Prevalence and clinical relevance of occult hepatitis B in the fibrosis progression and antiviral response to INF therapy in HIV-HCV-coinfected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24(4):547-53.

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Allgemeine Übersicht und Pathophysiologie

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

HIV-1 ist ein Retrovirus und gehört zur Familie der Lentiviren. Infektionen mit Lentiviren verlaufen meist chronisch, zeigen eine lange klinische Latenzphase, eine persistierende Virämie sowie eine Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) (8). Wie die meisten replikationskompetenten Retroviren benötigt auch HIV-1 im Wesentlichen die drei Gene *gag* (*group-antigen*), *pol* (*polymerase*) und *env* (*envelope*). Zum Eintritt in die Zielzelle verwendet das Virus als primären Rezeptor den *Cluster of Differentiation 4* (CD4). CD4 befindet sich auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen (8):

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

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

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

Immundefekt vor und das Risiko, an Aids zu erkranken, steigt deutlich an, wenn parallel dazu die Viruslast auf über 10.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml gestiegen ist (9).

Obwohl beide, die Anzahl der CD4- Zellen und die Viruslast, als Prädiktoren für die Wahrscheinlichkeit an Aids zu erkranken und zu sterben validiert wurden, wird der Viruslast eine etwas höhere prädiktive Wirkung zugemessen (10).

Die chronische Phase der HIV-Infektion dauert meist Jahre und wird durch einen langsamen, kontinuierlichen Abfall der CD4-T-Helferzellzahlen im peripheren Blut, eine weitgehend konstante Zahl infizierter CD4-T-Lymphozyten und erhöhte Apoptoseraten von CD4- und CD8-T-Zellen. Besonders die vermehrte Apoptose wird als Ausdruck einer chronischen, generalisierten Immunaktivierung und als ursächlich für den späteren Abfall der Helferzellen angesehen. Diese Immunaktivierung (durch HIV und opportunistische Infektionen) bietet neues Substrat für HIV und virusinduzierten Zelluntergang, konsumiert den Pool naiver und ruhender Gedächtniszellen bei gleichzeitiger Expansion kurzlebiger Effektor-T-Helferzellen und führt zu Störungen im Zellzyklus mit vermehrter aktivierungsinduzierter Apoptose (8).

Wie bei anderen Retroviren ist auch die Replikation von HIV-1 sehr fehlerträchtig, was eine hohe Mutationsrate zur Folge hat. Dadurch entstehen nicht nur replikationsinkompetente Viren, sondern rasch auch eine Vielzahl von nah verwandten, aber doch genetisch unterschiedlichen Varianten bzw. „Quasispezies“. Einen Selektionsdruck auf bestimmte, in der Regel vorbestehende Virusmutanten üben dabei nicht nur Medikamente, sondern auch das Immunsystem (z. B. zytotoxische T-Zellen oder neutralisierende Antikörper) aus (8).

Verlauf der HIV-Infektion bei Erwachsenen

Eine unbehandelte HIV-Infektion führt in der Regel innerhalb weniger Jahre (im Median neun bis elf Jahre) zu einem schweren Immundefekt (gekennzeichnet durch <200 CD4-Zellen/ μ l; s. o.) und weiter zum „erworbenen Immundefektsyndrom“ (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*, Aids) (11). Ohne antiretrovirale Behandlung sterben die meisten Betroffenen innerhalb eines Jahres aufgrund von opportunistischen Infektionen oder malignen Tumoren, die auf das fortschreitende Versagen des Immunsystems zurückzuführen sind („Aids-definierende Erkrankungen“; siehe auch Tabelle 3-3) (12, 13). So werden im ländlichen Afrika, wo das Überleben von mit HIV infizierten Personen dem von mit HIV infizierten Personen in den Industrieländern vor Einführung der antiretroviralen Therapie (ART) entspricht, eine mediane Zeit von der Serokonversion (d. h. Umschlag von negativ nach positiv durch das Auftreten von spezifischen Antikörpern) bis zum Eintreten von Aids von 9,4 Jahren und eine mediane Zeit vom Eintreten von Aids bis zum Tod von 9,2 Monaten berichtet. 80% der mit HIV-infizierten Personen starben an Aids und 20% hatten eine CD4-Zellzahl von <10 CD4-Zellen/ μ l (13).

Unbehandelt verläuft die HIV-Infektion bei Erwachsenen von der Ansteckung bis zum Ausbruch von Aids in drei Phasen, in denen unterschiedliche Krankheitszeichen (=Symptome) auftreten können. Die Dauer dieser Stadien ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Bestimmende klinische Parameter zur Charakterisierung dieser Phasen und

für den Zeitpunkt, an dem die ART eingeleitet wird, sind die Zahl der CD4-Zellen und die Viruslast (8, 14, 15) (Abbildung 1).

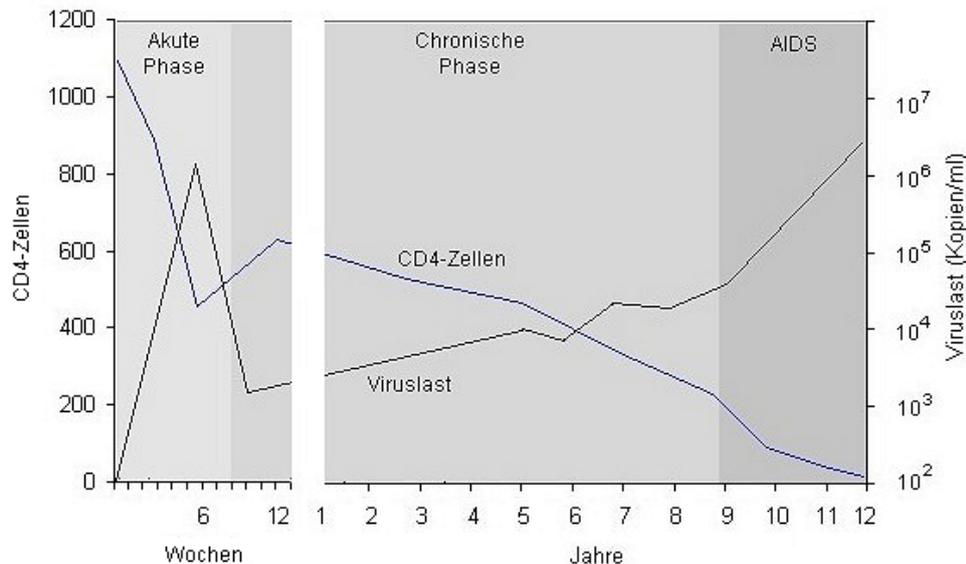


Abbildung 1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion bei Erwachsenen

Quelle: S. 7 in (8)

Durch eine Hemmung der Virusreplikation, d. h. Absenken der Viruslast, mit der Einführung von ART kann die Krankheitsprogression gestoppt werden und die mit HIV assoziierte Morbidität und Mortalität massiv gesenkt werden. Dies hat, wie in Abschnitt 3.2.2 näher beschrieben, zu einer dramatischen Verbesserung der Prognose und Lebensqualität von HIV-Patienten geführt (16-19).

Akute Phase (Stadium A; Tabelle 3-2)

Die akute (primäre) HIV-Infektion dauert meist nicht länger als vier Wochen. Nach der Erstinfektion breitet sich das Virus innerhalb weniger Tage vom Infektionsort aus. Innerhalb von zwei Wochen steigt die Viruslast bis zum Erreichen der Maximalwerte im Blut stark an (20). Parallel dazu fällt die Zahl von CD4-Zellen deutlich ab.

Gegen Ende der akuten Phase reduziert sich die Viruslast mit einsetzender Immunabwehr, z. B. durch die Ausbildung von HIV-Antikörpern, deutlich und erreicht ein stabiles Niveau bei etwa 1% der des initialen Wertes („viraler *Setpoint*“). Die Höhe des viralen *Setpoints* bestimmt entscheidend die Geschwindigkeit der Krankheitsprogression (21):

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

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

Symptome einer akuten HIV-1-Infektion sind bei etwa 40-90% aller Patienten u. a. Fieber, Exantheme, allgemeine Abgeschlagenheit, Appetit- und Gewichtsverlust, Arthralgien, orale Ulzerationen sowie schmerzhaftes Schluckbeschwerden (22, 23). Eine akute HIV-1-Infektion kann aber auch klinisch stumm oder vom Patienten unbemerkt stattfinden (22-25).

Chronische Phase

Asymptomatische Phase (Latenzphase) (Stadium A; Tabelle 3-2)

Auf die akute Phase folgt eine Periode von durchschnittlich acht bis zehn Jahren, in denen die meisten Patienten klinisch asymptomatisch sind (26, 27). Während dieser Zeit repliziert sich das Virus fortlaufend, insbesondere in den lymphatischen Organen, wobei es zu einem kontinuierlichen und progredienten Abfall der CD4-Zellen im Blut kommt (28-30). Die damit einhergehende permanente Hyperaktivierung des Immunsystems und die fortschreitende Verminderung der CD4-Zellen resultieren letztendlich in ersten klinischen Symptomen (siehe „Symptomatische Phase“) (27, 31, 32), aber auch unspezifische Erscheinungen wie Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Durchfälle oder Fieber.

Symptomatische Phase (Stadium B; Tabelle 3-2)

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

Krankheitsphase (Aids) (Stadium C; Tabelle 3-2)

Sinkt die Zahl der CD4-Zellen unter den kritischen Schwellenwert von 200 Zellen/ μ l, liegt ein schwerer Immundefekt vor. Die Folge sind schwere, lebensbedrohliche opportunistische Infektionen und bösartige Tumore. Opportunistische Infektionen werden im Allgemeinen durch verschiedene weit verbreitete Erreger verursacht, die für immunkompetente Menschen im Normalfall keine Gefahr darstellen. Diese Erkrankungen werden als Aids-definierende Krankheiten bezeichnet (Tabelle 3-3). Untherapiert führen sie – wie oben erwähnt – nach

individuell unterschiedlich langer Zeit – oft innerhalb eines Jahres (12, 13) – schließlich zum Tod.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Progressionsrate und das gleichzeitige Absinken der CD4-Zellzahl nehmen mit dem Alter zu (33, 34), da die Fähigkeit des Immunsystems zur Regeneration mit dem Alter sinkt und somit das Risiko für rasche CD4-Zellverluste bei erhöhter Virusreplikation steigt (34-38). Das mediane Überleben liegt bei zum Zeitpunkt der Serokonversion 15- bis 24-Jährigen bei 12,5 Jahren (95%-KI 12,1-12,9) und bei 45- bis 54-Jährigen bei 7,9 Jahren (95%-KI 7,4-8,5); die mediane Zeit bis zur Entwicklung von Aids liegt bei 11,0 (95%-KI 10,7-11,7) bzw. 7,7 Jahren (95%-KI 7,1-8,6) (35). In Hämophilie-Patienten wurde bei Kindern eine 1,6-fache und bei Erwachsenen eine 1,4-fache Zunahme des Progressionsrisikos mit dem Alter bei Serokonversion (pro 10-Jahresinkrement) festgestellt (37). Das Alter des Patienten – insbesondere in Verbindung mit kardiovaskulären Erkrankungen – stellt somit ein wichtiges Zusatzkriterium hinsichtlich der Therapieempfehlungen dar (14, 15).

Geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen vor allem bezüglich der Viruslast, weniger bezüglich des CD4-Zellverlaufs bzw. der Krankheitsprogression (14, 15). Eine Meta-Analyse fand eine im Vergleich zu Männern generell niedrigere Viruslast in Frauen in der Größenordnung von 41% (39). Geschlechtsunterschiede in der Viruslast sind allerdings von der Zahl der CD4-Zellen abhängig: Bei niedrigerer CD4-Zellzahl (≤ 50 Zellen/ μ l) ist die Viruslast in Frauen höher (40) und bei höherer Zellzahl (> 350 Zellen/ μ l) niedriger als bei Männern (40-42). Die Ursachen hierfür sind nicht bekannt, bei Frauen werden aber generell bessere zellvermittelte Immunantworten beobachtet. Diskutiert werden u. a. hormonelle Unterschiede – Östrogen reguliert die Expression von *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α herunter, wodurch die HIV-1-Expression unterdrückt wird – und Faktoren, die den CD4-Zellumsatz beeinflussen, z. B. Infektion der Zielzellen, Virusreplikation und die Sterberate der CD4-Zellen (für eine Diskussion, siehe die Veröffentlichungen von Donnelly et al. (2005) (40) und Sterling et al. (1999) (41) und die darin zitierten Referenzen).

Bei Kindern (95% werden durch die Mutter infiziert) verläuft die unbehandelte Infektion in zwei Phasen: Nach der Geburt steigt die Viruslast innerhalb von ein bis zwei Monaten rasch an (> 100.000 Kopien/ml) und nimmt bis zum Alter von vier bis fünf Jahren nur langsam ab. Bei etwa 10-25% der Kinder stellt sich die Aids-definierende Symptomatik mit tödlichem Verlauf innerhalb des ersten Lebensjahres ein, in den übrigen 75-90% wird eine mittlere Progressionsdauer von mehr als acht Jahren beobachtet (8).

Stadieneinteilung der HIV-Infektion

Die CD4-Zellzahl und die klinische Präsentation des Patienten werden zur Einteilung in Krankheitsstadien gemäß *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC-)Klassifikation herangezogen (Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3). Grundsätzlich gilt, dass ein Patient bei Progression der Erkrankung neu klassifiziert wird, aber keine Rückstufung möglich ist (8).

Tabelle 3-2: Einteilung der HIV-Erkrankung bei Erwachsenen nach der CDC-Klassifikation von 1993

Klinik / CD4-Zellen	Asymptomatische oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch, aber nicht A oder C	Aids-Erkrankungen*
>500/ μ l	A1	B1	C1
200-499/ μ l	A2	B2	C2
<200/ μ l	A3	B3	C3

Quelle: S. 10 in (8)

* Zu den Aids-Erkrankungen bzw. Klinik siehe Tabelle 3-3.

Tabelle 3-3: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation

Kategorie A	Kategorie B	Kategorie C
<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische HIV-Infektion • Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion • Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS) 	<p>Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bazilläre Angiomatose • Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses • Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome • Idiopathische thrombozytopenie Purpura • Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5° oder eine >1 Monat bestehende Diarrhoe • Listeriose • Orale Haarleukoplakie (OHL) • Oropharyngeale Candidose • Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (>1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Periphere Neuropathie 	<p>Aids-definierende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, oesophageal • CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Visusverlust) • Enzephalopathie, HIV-bedingt • Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (>1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis) • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Isosporiasis, chronisch, intestinal, >1 Monat bestehend • Kaposi-Sarkom • Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, >1 Monat bestehend • Lymphom, Burkitt • Lymphom, immunoblastisches • Lymphom, primär zerebral • Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis-Pneumonie • Pneumonien, bakteriell rezidivierend (>2 innerhalb eines Jahres) • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting-Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv

Quelle: S. 8 in (8)

Beschreibung der Therapieziele und der Zielpopulation

Die ART verfolgt gemäß deutsch-österreichischer Leitlinie das Ziel (15):

- durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken,
- die Krankheitsprogression zu vermindern,
- eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen,
- die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren.

Allerdings können nur eine hohe antivirale Aktivität der Kombinationstherapie und eine Reduktion der Viruslast auf 20-50 HIV-1-RNA-Kopien/ml eine Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig verhindern. Die zuverlässige Einnahme der Medikation wird dabei als wesentlich für den Therapieerfolg angesehen (15).

Mit einer ART bzw. einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (*Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART) sollte in folgenden Fällen begonnen werden, um das Progressionsrisiko möglichst gering zu halten:

- Es liegen – unabhängig von der CD4-Zellzahl – Symptome einer HIV-1-Infektion bzw. eine Aids-definierende Erkrankung (CDC-Stadien B und C) vor (14, 15). Weitere Kriterien sind eine gesicherte HIV-Nephropathie oder eine Koinfektion mit Hepatitis B (14, 15).
- Liegt die CD4-Zellzahl unterhalb von 350 Zellen/ μ l, wird auch bei ansonsten asymptomatischen Patienten (CDC-Stadium A) eindeutig empfohlen, eine Therapie so rasch wie vertretbar zu beginnen (14, 15).
- Bei ansonsten asymptomatischen Patienten mit einer CD4-Zellzahl von 350-500 Zellen/ μ l wird ebenfalls ein Therapiebeginn empfohlen (14, 15), insbesondere bei Auftreten zusätzlicher Risikofaktoren, wie z. B. Alter (>50 Jahre) und kardiovaskuläre Erkrankungen (14, 15).
- Liegt die CD4-Zellzahl oberhalb von 500 Zellen/ μ l, erscheint ein Therapiebeginn nur bei Auftreten zusätzlicher Faktoren vertretbar (15).
- Bei schwangeren Frauen sollte zur materno-fetalen Transmissionsprophylaxe ebenfalls mit einer HAART begonnen werden (14, 15, 43). Ausdrücklich von der Anwendung ausgenommen ist dabei Efavirenz aufgrund seiner teratogenen Eigenschaften (43).

Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Die oben genannten Patientengruppen stellen somit die Zielpopulation für eine Behandlung mit Rilpivirin dar, solange die Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ist.

Seit 1995 wird die Wirksamkeit einer ART über die Messung der Endpunkte Viruslast und CD4-Zellzahl beurteilt. Mellors et al. (1995) (44) untersuchten prospektiv den Zusammenhang zwischen der Höhe der Viruslast zum Zeitpunkt der Serokonversion und dem Risiko, das Vollbild Aids zu entwickeln bzw. einem Abfall der CD4-Zellzahl bei unbehandelten Patienten. Die Viruslast hat sich als bester Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit, an Aids zu erkranken, erwiesen. Eine Viruslast von über 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ist mit einem signifikanten *Odds Ratio* von 10,8 verbunden.

Des Weiteren konnten O'Brien et al. (1996) (45) zeigen, dass therapiebedingte (in diesem Fall Zidovudin-Monotherapie) Veränderungen der CD4-Zellzahl und der Viruslast Prädiktoren für die klinische Progression darstellen. Eine Senkung der Viruslast um 0,5 log ist mit einem relativen Risiko von 0,67 verbunden.

Weitere Untersuchungen (46, 47) folgten. CAESAR (Zidovudin vs. Zidovudin/Lamivudin vs. Zidovudin/Lamivudin/Lovirid) war eine der letzten Zulassungsstudien mit primären klinischen Endpunkten, nämlich Progression zum Vollbild Aids oder Tod (48). Seitdem ist die Viruslast als Endpunkt allgemein von den Zulassungsbehörden akzeptiert (49, 50).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bereits vorhandene Behandlungsmöglichkeiten

Durch die Einführung der ART in den späten 1980er Jahren und die nachfolgende Weiterentwicklung in Richtung HAART konnte erreicht werden, dass sich der Gesundheitszustand von mit HIV-1 infizierten Patienten signifikant verbessert hat, die Progressionsgeschwindigkeit der HIV-1-Infektion zu Aids verlangsamt werden konnte und die mit Aids assoziierte Komorbidität und Mortalität deutlich gesunken ist (51, 52). So nahm – wie in der EuroSIDA-Studie ermittelt – die Mortalitätsrate zwischen den Jahren 1995 (März bis September) und 1997/1998 (September bis März) von 23,3 pro 100 Personenjahr (95%-KI 20,6-26,0) auf 4,1 pro 100 Personenjahre (95%-KI 2,3-5,9) ab. Im Zeitraum März bis September 1997 wurde eine Sterberate bei unbehandelten Personen von 65,4 pro 100 Personenjahre beobachtet; Sterberaten bei Personen unter dualer Therapie bzw. unter Tripeltherapie waren 7,5 bzw. 3,4 pro 100 Personenjahre (17). Gemäß *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration* lagen die Mortalitätsraten bei Patienten, die mit einer Therapie zwischen 1996 und 1999 bzw. 2003 und 2005 begonnen hatten, bei 16,3 pro 1.000 Patientenjahren (95%-KI 14,9-17,8) bzw. bei 13,3 pro 1.000 Patientenjahren (95%-KI 11,5-15,4) (52).

Obwohl Aids mithilfe der ART nicht geheilt werden kann, hat diese doch nach und nach dazu beigetragen, die HIV-1-Infektion von einer tödlichen in eine chronische Erkrankung zu

wandeln (53). So zeigten die Daten der Dänischen HIV-Kohorten Studie, dass die zusätzliche mediane Lebenserwartung eines 25-jährigen Patienten, der zwischen 1995 und 1996 mit einer ART begonnen hatte, bei 8 Jahren lag. Gleichaltrige Patienten, die zwischen 1997 und 1999 bzw. zwischen 2000 und 2005 mit einer ART begonnen hatten, hatten eine zusätzliche, erwartete mediane Lebenserwartung bei 23 bzw. 33 Jahren und in Abwesenheit einer Hepatitis-C-Koinfektion sogar bei 39 Jahren (54, 55). Die *Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration* kam zu dem Ergebnis, dass ein 20-jähriger Patient aus einem entwickelten Industrieland, der zwischen 1996 und 1999 mit einer ART begonnen hatte, mit einer zusätzlichen Lebenserwartung von 36 Jahren rechnen konnte. Bei gleichaltrigen Patienten, die zwischen 2003 und 2005 mit einer ART begonnen haben, lag die zusätzliche, erwartete Lebenserwartung bereits bei 49 Jahren, sodass heute die totale Lebenserwartung eines HIV-Patienten bei 69 Jahren liegt (52). Unter der Annahme einer niedrigen Diagnoserate (d. h. eine Diagnose wird nur beim Auftreten von Symptomen gestellt und die mediane CD4-Zellzahl liegt bei <140 Zellen/ μl), kann bei Patienten, die in einem entwickelten Industrieland leben und Zugang zu ART und einem funktionierenden Gesundheitssystem haben, von einer Lebenserwartung von 71,5 Jahren ausgegangen werden (56).

Ziel einer ART ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren (15). Die Standardbehandlung eines asymptomatischen HIV-Patienten zielt dabei darauf ab, die Viruslast unter der Nachweisgrenze (<50 Viruskopien/ml) zu halten, um Resistenzentwicklung und konsekutives Therapieversagen nachhaltig zu verhindern (14, 15, 57). Eine dauerhafte Unterdrückung der Plasmavirämie verzögert oder verhindert die Selektion Wirkstoff-resistenter Mutationen und erhält die CD4-Zellzahl (45, 58).

Die Analyse von mehr als 5000 Teilnehmern aus 18 klinischen Studien zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer abnehmenden Viruslast und einem verbesserten klinischen Ergebnis (59). Dies bedeutet nicht nur – wie oben bereits ausgeführt – eine verminderte Morbidität und Mortalität (17-19, 52), sondern auch eine verringerte Übertragung während der Schwangerschaft (60) und, möglicherweise, verringerte verhaltensbedingte Übertragung (61-64). Die Bestimmung der Viruslast wird daher als sinnvoller Endpunkt für das Therapieansprechen (59) und die klinische Progression (65, 66) angesehen. So liegen z. B. auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Efavirenz nur Studien mit der Viruslast als Endpunkt vor (67). Diese werden aufgrund der geänderten Zulassungsbedingungen der FDA und EMA anstelle von klinischen Endpunktstudien durchgeführt, um dem verlängerten Überleben der Patienten Rechnung zu tragen (49, 50).

Nach heutigem Wissensstand muss eine ART lebenslang ohne Unterbrechungen eingenommen werden. Zudem wird gemäß Therapieempfehlungen bereits zu einem möglichst frühen Zeitpunkt mit einer HAART begonnen (14, 15). Dabei leistet die zuverlässige Einnahme (Adhärenz) der Medikation einen wesentlichen Beitrag zum Therapieerfolg (8, 14, 15, 68-70). Entscheidend für eine hohe Adhärenz ($\geq 95\%$ der Tagesmedikation) sind die

Komplexität des Arzneimittelregimes (insbesondere die Zahl der einzunehmenden Tabletten und die Einnahmehäufigkeit, aber auch die Tablettengröße), unerwünschte Ereignisse und etwaige Einschränkungen in den Essgewohnheiten (69). Eine aktuelle Präferenzstudie aus Deutschland kommt zu dem Ergebnis, dass das mit einer relativen Bedeutung von 40% mit Abstand wichtigste Therapieziel für Patient und Behandler ist, dass dem Patienten die HIV-Infektion nicht anzumerken ist (71). Ebenfalls wichtig waren weniger Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhö und Übelkeit) mit 22% und die Teilnahme am Sozialleben mit 16%. Weniger wichtig mit jeweils unter 10% waren ein maximaler Anstieg der Lebenserwartung, eine geringe (d. h. <20%) Wahrscheinlichkeit von Langzeitschäden und Flexibilität der Dosierung (Kombination aus 3 Tabletten pro Tag) (71). Diese Aussage deckt sich mit weitgehend mit einer im Jahr 2005 veröffentlichten Patientenpräferenzstudie, nach der neben der Wirksamkeit die Einfachheit des Therapieregimes und geringere Nebenwirkungen wie Schlafstörungen unter den ersten drei „Items“ lagen (72).

Zur Initialtherapie werden Kombinationen aus zwei N(t)RTI mit einem NNRTI, einem PI oder einem INI (Raltegravir) empfohlen (14, 15). Diese Form des Therapiekonzeptes hat in den vergangenen Jahren das Ergebnis der HIV-Behandlung maßgeblich verbessert (57). Allerdings liegt die Lebenserwartung von HIV-Patienten in einem entwickelten Industrieland mit 69 Jahren (52) bzw. 71,5 Jahren (56) nach wie vor unter der Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung, die z. B. in Europa im Jahr 2009 bei 75 Jahren lag (73).

Die erhöhte Mortalität ist zum Teil durch toxische Effekte der antiviralen Therapie erklärbar (57). Eine HAART kann sowohl bei Beginn, als auch nach Dauertherapie zu gesundheitlichen Beschwerden und therapiebedingten Folgeerkrankungen führen (74). Bei der Entwicklung neuer antiretroviraler Arzneimittel spielt deshalb, neben einer vergleichbaren oder verbesserten Wirksamkeit, vor allem eine geringere Toxizität des Wirkstoffes und bessere Verträglichkeit für den Patienten eine entscheidende Rolle. Zwar ist die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen innerhalb des ersten Behandlungsjahres im Vergleich zu den späten 1990er Jahren signifikant zurückgegangen, sie lag jedoch für Patienten, die zwischen 2003 und 2007 ihre HAART begannen, in einer italienischen Kohorte immer noch bei 20,8% (75). Hinzu kommen Abbrüche aufgrund schlechter Adhärenz, die für das gleiche Kollektiv bei 10,5% lagen. Im Vergleich dazu fiel die Rate an immunologischen/virologischen Versagen mit 3,4% gering aus.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen einer HAART beinhalten Ausschlag, psychiatrische Symptome, ZNS-Symptome, Anfälle, Leberreaktionen, Nahrungseffekte, Immun-Reaktivierungs-Symptome, Lipodystrophie, Störungen des Stoffwechsels, Nierenfunktionsstörungen und Osteonekrose (67, 76-85).

Tabelle 3-4 fasst sehr häufige ($\geq 1/10$) und häufige ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Nebenwirkungen, die bei den in der deutsch-österreichischer Leitlinie empfohlenen NNRTIs, PIs und INIs (Tabelle 3-1) berichtet werden, zusammen.

Tabelle 3-4: Sehr häufige ($\geq 1/10$) und häufige ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) Nebenwirkungen bei in der deutsch-österreichischen Leitlinie empfohlenen NNRTIs, PIs und INIs

NNRTI		PI				INI
Efavirenz	Nevirapin	Atazanavir	Darunavir	Lopinavir	Fosamprenavir	Raltegravir
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
--	--	--	--	Sehr häufig: Infektionen im oberen Respirations-trakt Häufig: Infektionen im unteren Respirations-trakt Hautinfektio-nen einschließlich Zellulitis Folliculitis und Furunkel	--	--
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
--	Häufig: Granulozyto-penie	--	--	Häufig: Anämie Leukopenie Neutropenie Lymphadeno-pathie	--	--
Erkrankungen des Immunsystems						
--	Häufig: Überempfind-lichkeit (einschließlich anaphylak-tische Reaktionen, Angioödem, Urtikaria)	--	--	Häufig Überempfind-lichkeit einschließlich Urtikaria und Angioödem	--	--
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
--	--	--	Häufig: Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertro- phie, Lipodystro- phie, Lipoatrophie) Hypertrigly- ceridämie Hyperchole- sterinämie Hyperlipid-ämie	Häufig: Störungen des Blutglucose- Haushalts einschließlich Diabetes mellitus Hypertriglyce- rinämie Hypercholeste- rinämie Gewichts- verlust vermindertes	--	--

NNRTI		PI				INI
Efavirenz	Nevirapin	Atazanavir	Darunavir	Lopinavir	Fosamprenavir	Raltegravir
				Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen						
<u>Häufig:</u> abnormale Träume Angstgefühl Depression Schlaflosigkeit	--	--	<u>Häufig:</u> Schlaflosigkeit	<u>Häufig:</u> Angstzustände	--	<u>Häufig:</u> verändertes Träumen Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems						
<u>Häufig:</u> zerebellare Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen Konzentrationsstörung (3,6%) Schwindel (8,5%) Kopfschmerzen (5,7%) Somnolenz (2,0%)	<u>Häufig:</u> Kopfschmerzen	<u>Häufig:</u> Kopfschmerzen	<u>Häufig:</u> Kopfschmerz periphere Neuropathie Schwindel	<u>Häufig:</u> Kopfschmerzen (einschließlich Migräne) Neuropathie (einschließlich periphere Neuropathie) Schwindel Schlaflosigkeit	<u>Häufig:</u> Kopfschmerzen Schwindel orale Parästhesien	<u>Häufig:</u> Schwindel Kopfschmerzen
Augenerkrankungen						
--	--	<u>Häufig:</u> Ikterus der Augen	--	--	--	--
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
--	--	--	--	--	--	<u>Häufig:</u> Vertigo
Gefäßerkrankungen						
--	--	--	--	<u>Häufig:</u> Bluthochdruck	--	--
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
<u>Häufig:</u> abdominale Schmerzen Durchfall Übelkeit Erbrechen	<u>Häufig:</u> Übelkeit Erbrechen Bauchschmerzen Diarrhoe	<u>Häufig:</u> Erbrechen Diarrhoe Bauchschmerzen Übelkeit Dyspepsie	<u>Sehr häufig:</u> Diarrhö <u>Häufig:</u> Erbrechen Übelkeit Bauchschmerzen erhöhte Amylase im Blut Dyspepsie aufgeblähter	<u>Sehr häufig:</u> Diarrhö Übelkeit <u>Häufig:</u> Pankreatitis Erbrechen Refluxösophagitis Gastroenteritis und Kolitis Bauchschmerzen	<u>Sehr häufig:</u> Diarrhoe <u>Häufig:</u> Weiche Stühle Übelkeit Erbrechen Unterleibschmerzen	<u>Häufig:</u> aufgetriebenes Abdomen Bauchschmerzen Diarrhö Flatulenz Übelkeit Erbrechen

NNRTI		PI				INI
Efavirenz	Nevirapin	Atazanavir	Darunavir	Lopinavir	Fosamprenavir	Raltegravir
			Bauch Flatulenz	abdominale Spannung Dyspepsie Hämorrhoiden Blähungen		
Leber- und Gallenerkrankungen						
--	<u>Häufig:</u> Hepatitis (einschließlich schwere und lebensbedroh- liche Leberschädi- gungen) (1,4%)	<u>Häufig:</u> Ikterus;	<u>Häufig:</u> Alaninamino- transferase erhöht Aspartat- aminotrans- ferase erhöht	<u>Häufig:</u> Hepatitis einschließlich Erhöhung der AST, ALT und GGT	--	--
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
<u>Sehr häufig:</u> Hautausschlag (11,6%) <u>Häufig:</u> Pruritus	<u>Sehr häufig:</u> Hautausschlag (13,6%)	<u>Häufig:</u> Ausschlag	<u>Häufig:</u> Hautausschlag (inklusive makulärer, makulopapu- lärer, papulärer, erythematöser und juckender Ausschlag) Pruritus	<u>Häufig:</u> erworbene Lipodystrophie einschließlich Gesichtsverfall durch Fettverlust Hautausschlag einschließlich makulopapu- löses Exanthem Dermatitis/ Hautausschlag einschließlich Ekzem und seborrhoisches Ekzem nächtliches Schwitzen Pruritus	<u>Häufig:</u> Hautausschlag	<u>Häufig:</u> Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
--	<u>Häufig:</u> Myalgie	--	--	<u>Häufig:</u> Myalgie, Skelettmuskel- schmerzen einschließlich Arthralgie und Rückenschmer- zen Muskelkrankun- gen wie Schwäche und Spasmen	--	--

NNRTI		PI				INI
Efavirenz	Nevirapin	Atazanavir	Darunavir	Lopinavir	Fosamprenavir	Raltegravir
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
--	--	--	--	<u>Häufig:</u> Erektionsstörungen Menstruationsstörungen Amenorrhoe Menorrhagie	--	--
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
<u>Häufig:</u> Erschöpfung	<u>Häufig:</u> Fieber Müdigkeit	<u>Häufig:</u> Lipodystrophie-Syndrom Erschöpfung	<u>Häufig:</u> Asthenie Ermüdung (Fatigue)	<u>Häufig:</u> Abgeschlagenheit einschließlich Asthenie	<u>Häufig:</u> Müdigkeit	<u>Häufig:</u> Müdigkeit Schwächegefühl Fieber
Untersuchungen						
--	<u>Häufig:</u> von der Norm abweichende Leberfunktions tests (erhöhte ALT, erhöhte Transaminasen, erhöhte AST, erhöhte γ -GT, erhöhte Leberenzymwerte) Hypertransaminasaemie	--	--	--	<u>Sehr häufig:</u> Erhöhte Cholesterinwerte im Blut <u>Häufig:</u> Erhöhte Triglyceridwerte im Blut Erhöhte Alaninaminotransferase-Werte Erhöhte Aspartataminotransferase-Werte Erhöhte Lipase-Werte	<u>Häufig:</u> Erhöhungen von ALT und AST atypische Lymphozyten Hypertriglyceridämie Erhöhung der Lipase

„--“: In der jeweiligen System-Organklasse wurden keine sehr häufigen oder häufigen Nebenwirkungen berichtet.

Quelle: Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs (67, 77, 78, 80, 81, 83, 86)

Die zwei NNRTIs Efavirenz und Nevirapin stehen zur Behandlung antiretroviral nicht vorbehandelter Patienten mit HIV-1-Infektion zur Verfügung. Beide Wirkstoffe sind ähnlich wirksam, ihre Nebenwirkungen können aber zu einer Einschränkung ihres Gebrauchs führen: eine Behandlung mit Efavirenz kann zu Hautausschlägen, eingeschränkten mentalen Funktionen, Schwindel, abnormalen Träumen und fötalen Missbildungen führen, während eine Behandlung mit Nevirapin zu schweren Hautausschlägen und Leberschäden aufgrund von Überempfindlichkeitsreaktionen führen kann. Diese Nebenwirkungen unterstreichen den therapeutischen Bedarf nach einer zusätzlichen Behandlungsmöglichkeit mit zumindest vergleichbarer Wirksamkeit und einem guten Verträglichkeitsprofil, auch im Hinblick auf eine Anwendung über einen langen Zeitraum.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch das zu bewertende Arzneimittel

Der klinische Nutzen von Rilpivirin in der zugelassenen Dosierung (25 mg Filmtablette einmal täglich) bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml wurde in zwei voneinander unabhängig durchgeführten pivotalen klinischen Studien (ECHO und THRIVE (87, 88)) im Vergleich zum NNRTI Efavirenz (600 mg einmal täglich) bezüglich Verträglichkeit und virologischer Ansprechrate festgestellt. Beide Studien verfolgten das Ziel, die Nichtunterlegenheit von Rilpivirin gegenüber Efavirenz bei der Behandlung antiretroviral nicht vorbehandelter Patienten zu belegen. Rilpivirin und Efavirenz wurden in Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir (ECHO) bzw. in einer vom Prüfarzt wählbaren Kombination mit Emtricitabin/Tenofovir, Abacavir/Lamivudin oder Zidovudin/Lamivudin (THRIVE) angewendet.

In jeder der Studien allein und in der gepoolten Analyse konnte gezeigt werden, dass Rilpivirin eine zum NNRTI Efavirenz vergleichbare Wirksamkeit im Sinne einer virologischen Ansprechrate und Erhöhung der CD4-Zellzahl besitzt (87-89)). Virologisches Versagen war in der Zielpopulation bei beiden Wirkstoffen vergleichbar, während die Abbruchrate aus anderen Gründen (einschließlich unerwünschter Ereignisse, wie z. B. Hautausschläge, Schlaflosigkeit, Depression oder Schwindel) für Rilpivirin geringer war.

In der gepoolten Analyse der Daten der pivotalen klinischen Studien nach Woche 48 wurde gezeigt, dass therapiebedingte unerwünschte Ereignisse – unabhängig von der Viruslast – im Rilpivirin-Arm (46,4%) deutlich weniger häufig auftraten als im Efavirenz-Arm (64,1%) (89). Die meisten dieser Ereignisse waren mild. Dieser Unterschied in der Häufigkeit therapiebedingter unerwünschter Ereignisse war hauptsächlich durch Ereignisse, die innerhalb der ersten vier Wochen auftraten, bedingt (Abbildung 2).

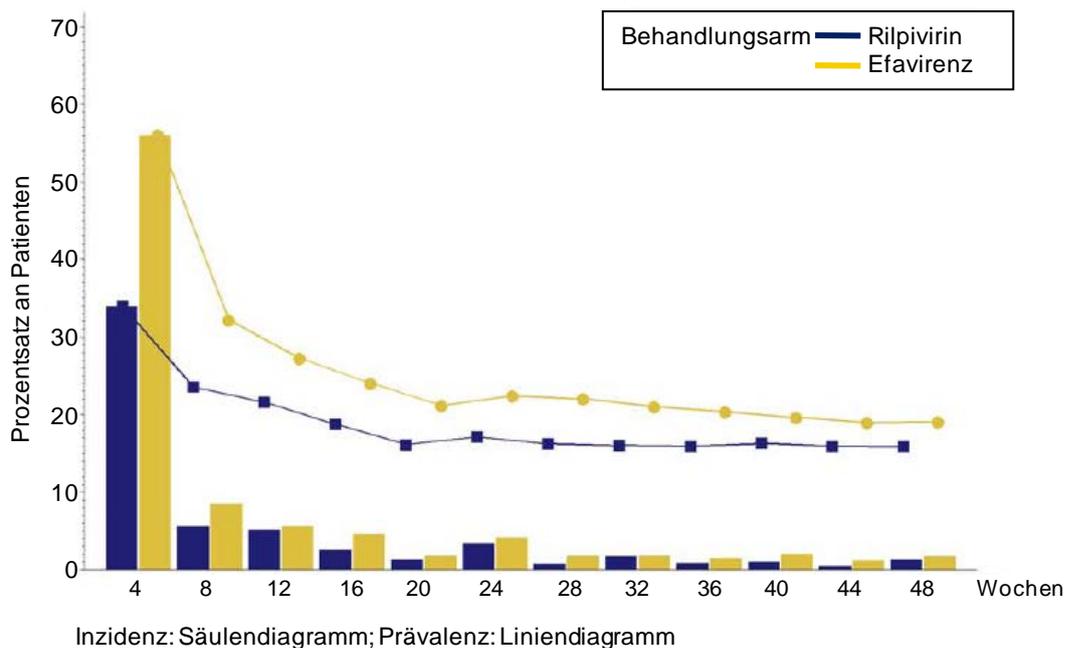


Abbildung 2: Häufigkeit von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen in den pivotalen klinischen Studien ECHO und THRIVE (gepoolte Analyse) innerhalb der ersten 48 Wochen

Quelle: (89)

Am Ende von Woche 4 betrug die Inzidenz von therapiebedingten unerwünschten Ereignissen ungefähr 35% im Rilpivirin-Arm und ungefähr 55% im Efavirenz-Arm und wurde mit fortschreitender Studiendauer geringer. Ein entsprechendes Bild zeigte sich nicht nur für alle, sondern auch für einzelne unerwünschte Ereignisse, wie z. B. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Hautausschläge) oder des Nervensystems (89).

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

Es wurden zusätzlich unerwünschte Ereignisse definiert und in Gruppen zusammengefasst, die bei der Beurteilung des Sicherheitsprofils von NNRTIs von speziellem Interesse sind. Haut-Ereignisse (Hautausschläge), neurologische Ereignisse (Kopfschmerzen, Schwindel und Somnolenz) und psychiatrische Ereignisse (Schlaflosigkeit, abnormale Träume und

Depression) traten innerhalb der ersten vier Wochen mit erhöhter Häufigkeit auf, wobei die Inzidenzrate unter Rilpivirin geringer war als unter Efavirenz. Die Inzidenzraten wurden mit zunehmender Studiendauer geringer, blieben aber im Rilpivirin-Arm unter denen im Efavirenz-Arm (siehe auch Abbildung 2). Die bereits zitierte Patientenpräferenzstudie unterstreicht dabei, dass gerade die Vermeidung von Schlafstörungen in den Augen der Patienten eine besonders wichtige Anforderung an eine HIV-Therapie ist (72).

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

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

Rilpivirin deckt somit den therapeutischen Bedarf nach einer zusätzlichen Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarer Wirksamkeit, aber einem besseren Verträglichkeitsprofil, auch im Hinblick auf eine Anwendung über einen langen Zeitraum.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in Abschnitt 3.2.5 näher beschrieben, werden die Daten von >200.000 Patienten mit HIV/Aids deutschland- und europaweit in verschiedenen klinischen Kohorten registriert (Tabelle 3-12). Zusätzlich ist das Robert-Koch-Institut (RKI) als Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit im Rahmen des Infektionsschutzgesetzes beauftragt, die ihm übermittelten Daten meldepflichtiger Erkrankungen zu sammeln und unter infektionsepidemiologischen Gesichtspunkten auszuwerten. Diese Auswertungen werden zeitnah veröffentlicht, um damit eine wesentliche Voraussetzung für die Entwicklung und Beurteilung gesundheitspolitischer Präventionskonzepte und für effektive Bekämpfungsmaßnahmen zum Schutz der

Bevölkerung zu erfüllen². Diese Daten bilden die Grundlage für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.

Prävalenz

Das RKI schätzt, dass Ende 2011 in Deutschland etwa 73.000 Menschen mit einer HIV-Infektion gelebt haben. Im Jahre 2010 lebten ca. 12.000 dieser Menschen mit der Diagnose Aids (90). Für das Jahr 2011 wurde die Zahl der mit Aids lebenden Menschen nicht berichtet (91).

In der nachfolgenden Tabelle 3-5 ist die Prävalenz von HIV/Aids in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-5: Prävalenz von HIV/Aids in Deutschland

	2008 (92)	2009 (90)	2010 (93)	2011 (91)
Personen, die mit HIV/Aids leben	~63.500 (60.000-67.000)	~67.000 (64.000-70.000)	~70.000 (63.000-83.000)	~73.000 (66.000-80.000)
Männer mit HIV/Aids	~51.800 (49.500-54.000)	~55.000 (52.000-57.500)	~57.000 (49.000-68.000)	~61.500 (56.000-68.000)
Frauen mit HIV/Aids	~11.700 (10.900-12.400)	~12.000 (11.700-12.500)	~13.000 (11.000-16.000)	~11.500 (10.000-13.000)
Kinder mit HIV/Aids	~200	~200	~200	~200
Gesamtzahl HIV/Aids-Fälle seit Beginn der Epidemie	~83.000 (81.000-86.000)	~86.500 (84.000-90.000)	~91.000 (82.000-103.000)	~100.000 (91.000-110.000)
Patienten, die mit Aids leben	10.500	11.300	~12.000 ¹	nicht berichtet
Gesamtzahl Aids-Fälle seit Beginn der Epidemie	~35.200	~36.500	~37.000 ¹	nicht berichtet
Todesfälle pro Jahr	~650	~550	~550	~500 (400-600)
Gesamtzahl Todesfälle seit Beginn der Epidemie	~27.500	~28.000	~29.000 (27.000-30.000)	~27.000 (25.000-30.000)

¹ Errechnete Fälle aus 2009 und der neudiagnostizierten Aids-Fälle aus 2010.

Inzidenz (neu diagnostizierte Fälle)

In den Schätzungen vorangegangener Jahre ging das RKI der Vereinfachung halber davon aus, dass die Zahl der neudiagnostizierten Infektionen der Zahl der neuerfolgten Infektionen entspricht. Mithilfe einer neuen Schätzmethode ist es dem RKI seit Ende 2011 möglich, Verlauf und Zahl von Neuinfektionen unter Berücksichtigung des Zeitverzugs zwischen Infektion und HIV-Diagnose zu schätzen. In den bisherigen Schätzungen wurde hingegen davon ausgegangen, dass die Zahl der neudiagnostizierten Infektionen mit der Zahl der neuerfolgten Infektionen übereinstimmt. Die Anwendung der neuen Methode führt allerdings

² Siehe: <http://www.rki.de/>

dazu, dass die Schätzung für das Jahr 2011 nicht direkt mit den Schätzungen der vorangegangenen Jahre vergleichbar ist (94).

Das RKI kommt mittels der neuen Schätzmethode zu der Annahme, dass die Zahl der neu infizierten Menschen im Jahr 2011 bei rund 2.700 Menschen lag. Dem gegenüber ist im Jahr 2011 bei etwa 2.800 Menschen HIV neu diagnostiziert worden. Ferner schätzt das RKI, dass Ende 2011 ca. 14.000 Personen in Deutschland mit einer noch nicht diagnostizierten HIV-Infektion leben. Bei der Gesamtzahl der HIV-Neudiagnosen scheint eine Plateaubildung von ca. 3.000 Neudiagnosen per anno erreicht zu sein (91, 94).

Die Anzahl der Patienten, die sich bei Erstdiagnose bereits im Stadium Aids befanden (d. h. bei denen eine Aids-definierende Erkrankung auftrat oder deren CD4-Zellzahl unter 200 Zellen/ μ l fiel), stieg zwischen den Jahren 2008 und 2011 von 544 auf ca. 1000 an (91).

In der nachfolgenden Tabelle 3-6 ist die Inzidenz von HIV/Aids in Deutschland dargestellt.

Tabelle 3-6: Inzidenz von HIV/Aids in Deutschland

	2008 (92)	2009 (90)	2010 (93)	2011 (91)
HIV-Erstdiagnosen	2.850 (95)	2.856 (95)	2.918 (95)	~2.800 (2.500-3.100)
Neudiagnostizierte Aids-Fälle	544 (95)	542 (95)	~760 (95) ¹	~1000 ² (900-1100)

¹ Nach Korrektur für Unterfassung.

³ Geschätzte Zahl der HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt (klinisches Aids oder <200 CD4-Zellen/ μ l) im Jahr 2011.

Geschlecht

Von den ca. 73.000 HIV-infizierten Patienten in Deutschland sind rund 61.500 (ca. 84%) männlichen Geschlechts und etwa 11.500 Patienten weiblich (91). Diese Verteilung findet sich in den meisten Kohorten in Europa (siehe Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-12) wieder. Auch hier ist der Anteil von Männern zu Frauen mit ca. 80% zu 20% in der HIV/Aids-Population ähnlich verteilt. In Deutschland ist zu beobachten, dass die Anzahl der jährlich neu diagnostizierten Frauen seit 2005 leicht zurück gegangen ist (von 505 Frauen im Jahr 2005 auf 450 Frauen im Jahr 2010), wohingegen der Anteil neu diagnostizierter Männer seit 2005 deutlich angestiegen ist (von 1.988 im Jahr 2005 auf 2.471 neu diagnostizierte Männer im Jahr 2010) (95).

Altersverteilung

Ende 2011 lebten ca. 200 Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren in Deutschland mit der Diagnose HIV (91). Dies entspricht einem Anteil von unter 1%. Ungefähr 59% aller HIV/Aids-Patienten sind zwischen 20 und 59 Jahre alt, der Anteil der über 59-jährigen liegt bei knapp 9,5% (74).

Mit ART behandelte HIV/Aids-Patienten in Deutschland

Tabelle 3-7 stellt die Zahl der HIV/Aids-Patienten dar, die in Deutschland in den Jahren 2008 bis 2011 mit ART behandelt wurden.

Tabelle 3-7: Zahl der mit ART behandelten HIV/Aids-Patienten in Deutschland

	2008	2009	2010	2011
Alle mit ART behandelten HIV/Aids-Patienten	35.000 (96)	~43.000 (97)	50.000 ¹ (97)	~52.000 (91)
ART-Initialtherapie (basierend auf ClinSurv, 2008-2010)	3.150 (2.800-3.500)	4.002 (2.900-4.500)	~5.000 (4.000-6.000) ²	nicht bekannt

¹ Inklusive ca. 5,3% kurzzeitig pausierender Patienten.

² Geschätzt auf Basis der für das Jahr 2009 beobachteten Rate von Patienten mit ART-Initialtherapie von ca. 10% aller mit ART behandelten HIV/Aids-Patienten (~50.000 behandelte HIV/Aids-Patienten im Jahr 2010).

Eine Behandlung mit ART wird begonnen, wenn, wie oben in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, Symptome einer HIV-1-Infektion bzw. eine Aids-definierende Erkrankung vorliegen und die CD4-Zellzahl unterhalb von 350 Zellen/ μ l liegt. Andere Faktoren, wie z. B. Schwangerschaft oder bestimmte Risikofaktoren (Alter, kardiovaskuläre Erkrankungen), können ebenfalls therapieauslösend sein.

Insgesamt wurden im Jahr 2010 ca. 75-80 % der in Deutschland lebenden Menschen mit einer HIV-Diagnose antiretroviral behandelt (95). Die Gesamtzahl der antiretroviral Therapierten ist in den letzten 2 bis 3 Jahren – nicht zuletzt durch den früheren Therapiebeginn bei einer höheren CD4-Zellzahl – schneller angestiegen als in den Jahren davor. Ihre Zahl betrug Ende 2010 geschätzt ca. 50.000 Personen (97) und Ende 2011 geschätzt ca. 52.0000 Personen (91).

Die über die letzten Jahre beobachtete Zunahme von Patienten mit ART-Initialtherapie wird mit der Änderung der deutsch-österreichischen Leitlinie begründet, nach der Patienten eine ART-Therapie bereits bei einer CD4-Zellzahl von 350-500 Zellen/ μ l empfohlen bzw. indiziert ist (15). Waren es im Jahr 2009 noch 4.002 Patienten, die mit einer ART-Initialtherapie begannen (97), so müssten es unter der Annahme, dass 10% aller behandelten Patienten eine Initialtherapie bekommenes, im Jahr 2010 ca. **5.000 Patienten** gewesen sein (98). Die geschätzte Anzahl der Patienten mit ART-Initialtherapie überstieg somit deutlich die Anzahl der neu diagnostizierten Personen (Tabelle 3-5), was den erwähnten Trend zur früheren Therapie widerspiegelt. Insgesamt ist zu sagen, dass die zitierten Zahlen mit einer gewissen Unsicherheit behaftet und in sich nicht immer schlüssig sind. So ist, wie aus Tabelle 3-7 ersichtlich, die Anzahl der Patienten unter ART zwischen 2008 und 2009 um ca. 8.000 angestiegen, während die Anzahl der Patienten mit Initialtherapie deutlich darunter liegt. Es kann nur vermutet werden, dass unterschiedliche Berechnungsmethoden seitens des RKI zu diesen Ungenauigkeiten führen. Ebenfalls ist die Therapierate von 75-80 % nicht aus den in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-7 dargestellten Zahlen nachzuvollziehen, demnach läge sie mit 71% klar darunter. Untersuchungen von Routinedaten kommen zu geringeren Therapiequoten. So ergibt eine aktuelle Kassendatenanalyse eine Therapierate für das Jahr

2008 von 59,1% (99). Im Gegensatz zu den Angaben vom RKI bezieht sich diese Therapierate auf die in 2008 diagnostizierten HIV-Patienten, während die Therapierate vom RKI sich auf alle Personen mit einer HIV-Infektion bezieht (bereits diagnostiziert und noch nicht diagnostiziert). Auch bei der Angabe von absoluten Angaben zu den HIV-Personen unter ART scheint das RKI die Situation eher zu überschätzen. Wie oben bereits erwähnt, geht das RKI von 50.000 unter ART in 2010 aus. Bei durchschnittlichen Jahrestherapiekosten in Höhe von 16.000 Euro (unter Berücksichtigung von Therapiestartern und –abbrechern) hätte in Deutschland ein Umsatz von ca. 800 Millionen Euro erzielt werden müssen. Nach Angabe des Arzneiverordnungs-Reports 2011 lag der Umsatz für ART-Substanzen in 2010 aber nur bei 614 Millionen Euro (100).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-8: Entwicklung der Patientenzahl im Zeitraum von 2011 bis 2017

Jahr	HIV-Erstdiagnosen	ART-Initialtherapie	Alle mit ART behandelten HIV/Aids-Patienten
2011	2.900	5.000 (4.000-6.000)	~52.000
2012	3.000	5.000 (4.000-6.000)	57.000 (56.000-58.000)
2013	3.000	3.000 (2.000-4.000)	60.000 (59.000-61.000)
2014	3.000	3.000 (2.000-4.000)	63.000 (62.000-64.000)
2015	3.000	3.000 (2.000-4.000)	66.000 (65.000-67.000)
2016	3.000	3.000 (2.000-4.000)	69.000 (68.000-70.000)

Bis zum Ende 2011 wurden dem RKI für das Jahr 2010 insgesamt ca. 2.900 neu diagnostizierte HIV-Infektionen gemeldet (95). Die Zahl der jährlichen Neuinfektionen schätzt das RKI indes auf ca. 2.700 für das Jahr 2011. Dieser Schätzung zufolge leben außerdem 14.000 Personen in Deutschland, die mit HIV infiziert, aber noch nicht diagnostiziert sind (91). Es ist darum davon auszugehen, dass auch in den kommenden Jahren die Zahl der HIV-Erstdiagnosen stabil bei rund 3.000 Diagnosen jährlich liegen wird.

Die Anzahl der Patienten, die 2010 mit einer ART-Initialtherapie begannen lag mit ca. 5.000 Personen hingegen über der Zahl der neudiagnostizierten Patienten, was, wie oben erwähnt, auf die Änderung der deutsch-österreichischen Leitlinien im Jahr 2008 zurückgeführt werden kann (97). Unter der Prämisse, dass die Neuinfektionen und -diagnosen nicht in einem nennenswerten Umfang zu- oder abnehmen, führt dies zu der Annahme, dass sich die Anzahl der Patienten mit ART-Initialtherapie im Jahr 2012 bei 4.000-6.000 Patienten pro Jahr liegen wird. Da dies jedoch ein Einmaleffekt ist, können die 5.000 Patienten mit Initialtherapie nicht ohne weiteres in die Zukunft extrapoliert werden. Vielmehr sollte langfristig die Zahl der ART-Initialtherapien sich der Zahl der Neuinfektionen angleichen.

Daher rechnen wir ab dem Jahr 2013 mit einer konstanten jährlichen Anzahl von 3.000 Patienten mit ART-Initialtherapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Rilpivirin	2.359

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Wie oben beschrieben haben gemäß den Schätzungen von Kollan et al. (2011) (97) im Jahr 2010 ca. **5.000 Patienten** mit einer ART-Initialtherapie begonnen. Zahlen für das Jahr 2011 liegen nicht vor und wir übernehmen diese Zahl für die Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-10).

Drei Studien beschreiben den Anteil der Patienten mit ART-Initialtherapie mit einer Viruslast <100.000 Kopien/ml (16, 101, 102). Der Anteil der Patienten mit einer Viruslast <100.000 Kopien/ml lag bei 50%, 53% und 56%. Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde der Median von 53% verwendet. Daraus ergeben sich **2.650** Patienten, die bei Therapiebeginn eine Viruslast von <100.000 Kopien/ml aufweisen.

Legt man 69.671.508 Bürger in Deutschland, die im Oktober 2011 gesetzlich krankenversichert waren (103), und 8.855.400 Bürger in Deutschland, die im Juni 2010 privat krankenversichert waren (104), zugrunde, ergibt sich ein Anteil von **89%** an Bürgern, der gesetzlich krankenversichert war.

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

ART-Initialtherapie (basierend auf ClinSurv, 2008-2009)	~5.000
Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer Viruslast von <100,000 HIV-1-RNA-Kopien/ml (53%)	2.650
Anzahl der antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen GKV-Patienten mit einer Viruslast von \leq HIV-1-RNA-100,000 Kopien/ml (89%)	2.359

Eine andere Möglichkeit, die mögliche Zielpopulation zu ermitteln, wäre, auf die bislang unbehandelte Population von HIV-Infizierten abzustellen. Laut RKI gab es im Jahr 2011 ca. 73.000 Menschen, die mit HIV/Aids leben, wobei ca. 52.000 unter Therapie sind. Dies bedeutet, dass ca. 21.000 HIV-infizierte Personen noch nicht mit der Therapie begonnen haben (94).

Von diesen 21.000 Personen sind ca. 18.690 in einer GKV versichert. Setzt man den Anteil der Patienten mit einer Viruslast <100.000 Kopien/ml wie oben beschrieben mit 53% an, ergibt sich eine Patientenpopulation von ca. 9.900 GKV-Patienten, die von einer ART-Initialtherapie mit Rilpivirin mit einem geringen Zusatznutzen profitieren würden.

Diese Berechnung berücksichtigt allerdings nicht die Anzahl an Patienten, die tatsächlich mit einer ART beginnen bzw. begonnen haben. Deshalb werden wir uns im Folgenden auf die erste Berechnungsmethode beziehen und von einer Population von 2.359 Patienten ausgehen, die einen Zusatznutzen bei der Behandlung mit Rilpivirin haben.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Rilpivirin	Antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml	gering	2.359

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der HIV-Neudiagnosen wurde, wie oben beschrieben, eine Zahl von 2.359 antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml (Zielpopulation) ermittelt, die gesetzlich versichert sind und mit einer ART-Initialtherapie beginnen. Die Daten der klinischen Studien und der Subgruppenanalysen zeigen, dass für diese Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind (Modul 4, Abschnitte 4.3.1). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist „gering“ (Modul 4, Abschnitt 4.4.2).

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Krankheitsbild, therapeutischer Bedarf

Angaben zum Krankheitsbild und zum therapeutischen Bedarf sind Leitlinien (14, 15, 43), ausgewählter Sekundärliteratur (8, 105) und den dort zitierten Quellen entnommen.

Epidemiologie

Grundlage der Daten zur Epidemiologie von HIV/Aids in Deutschland stellt eine vom pharmazeutischen Unternehmer in Auftrag gegebene Literaturrecherche dar. Dabei wurden die relevanten Patientengruppen und die jeweils zu erwartende Anzahl der mit dem neuen NNRTI potentiell zu behandelnden Patienten (Zielpopulation) quantitativ, evidenzbasiert erfasst.

Die zu bestimmende Zielpopulation wurde anhand folgender Parameter charakterisiert:

1. die Anzahl der Patienten, die jährlich mit einer ART beginnen (antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten)
2. die Anzahl antiretroviral nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml bei Therapiebeginn
3. die Anzahl antiretroviral nicht vorbehandelter Patienten, deren Initialtherapie in vergangenen Jahren ein NNRTI enthielt

Literaturrecherche

Anhand der zu bestimmenden Variablen wurde zunächst eine Literaturrecherche (in den Datenbanken Medline, EMBASE) durchgeführt mittels zuvor bestimmter „KeyWords“ und entsprechender Ein- und Ausschlusskriterien. Die Literaturrecherche wurde auf die Jahre 1996 bis 2011 beschränkt.

Variablen, die es zu bestimmen galt, umfassten:

- Jährliche Inzidenz (Neuinfektionen)
- Jährlich diagnostizierte Fälle (neudiagnostizierte Fälle und bereits diagnostizierte Fälle im gesamten Patientenpool)
- Alters- und Geschlechtsverteilung
- Prävalenz (HIV und Aids)
- Mortalität
- Verteilung von Viruslast bei Therapiebeginn

- Anzahl der Patienten (jährlich) die eine ART-Initialtherapie beginnen
- Anteil NNRTI bei Initialtherapie

Studien, die nur spezielle/individuelle Risikopopulationen betrafen, wurden ausgeschlossen (z. B. Hämodialyse, intravenöser Drogengebrauch, Hämophilie, Männer, die Sex mit Männern haben, hospitalisierte Patienten, Blutspenderstudien). Da die meisten Variablen in Nationalen *Surveillance* Systemen oder aus großen Kohorten erhoben wurden, und die Daten aus der Literaturrecherche keine weitere statistische Analyse erforderten, wurden die Daten nicht weiter nach Kriterien der Evidenz graduiert.

Aus den statistischen Quellen wurden die besten Daten (gemessen an Auswahlkriterien wie Aktualität, große Patientenzahlen, Studienpopulationen, die auf nationale Ebene generalisierbar waren) ausgewählt.

Die Literaturrecherche wurde gemäß der *a priori* bestimmten Zielpopulation (antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml) gewählt. Ferner wurde die potentielle Zielpopulation durch den Anteil der Patienten, deren Initialtherapie ein NNRTI enthielt, bestimmt. Daraus ergaben sich folgende Schlüsselwörter („*keywords*“) für die Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, EMBASE und Science Citation Index: **KeyWords:** *Incidence* (Inzidenz), *prevalence* (Prävalenz), *treatment-naïve* (therapie-naïve), *initial therapy/first line* (Initialtherapie), NNRTI, *viral load* (Viruslast), Kohorten, Germany, Medline MESH: HIV-Aids-ep. MJ., HIV-Aids-ep-MJ., *incidence*, *prevalence*.

Die Literaturrecherche wurde zwecks Aktualität auf die Jahre 1996 bis 2011 beschränkt. Zusätzlich wurden die Bibliographien identifizierter Artikel nach weiteren relevanten Artikeln durchsucht. Daten zu weiteren Datenbanken, nationalen und internationalen HIV/Aids Kohorten wurden durch Internetrecherchen identifiziert.

Recherchen in Datenbanken, Kohorten-Studien und Statistischen Quellen

Daten aus den beiden großen Kohorten in Deutschland (siehe auch Tabelle 3-12):

- Kompetenznetz-Kohorte
- ClinSurv Kohorte (Multizentrische Beobachtungsstudie)

wurden ausgewertet und sind die beiden Hauptquellen für die vorliegende Analyse. Da Daten aus einigen deutschen Kohorten, wie z. B. der Frankfurter HIV Kohorte, in die Kompetenznetz-Kohorte integriert sind, wurden Daten von diesen Kohorten nicht zusätzlich angefragt. Zusätzlich zu den deutschen Kohorten wurden auch Daten aus weiteren Europäischen Kohorten durchgesehen, speziell für die Bestimmung des Anteils der Patienten mit einer Viruslast ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml bei Therapiebeginn, sowie des Anteils von NNRTI in den Initial-Regimen.

Die ClinSurv Kohorte (Klinische *Surveillance* der HIV-Erkrankung in Deutschland) besteht seit 1999. An dieser Kohorte beteiligen sich 15 HIV-Behandlungszentren und Kliniken.

Neben demographischen Angaben werden auch klinische Daten wie CD4-Zellzahl, Viruslast, HIV-assoziierte und Aids-definierende Erkrankungen der Patienten erfasst (106, 107). Darüber hinaus erfolgt ein **intensives Monitoring der antiretroviralen Therapieregime** sowie der Angaben zu Therapiepausen und der Gründe für einen Therapiewechsel.

Relevante deutsche und europäische HIV/Aids-Kohorten sind in Tabelle 3-12 gelistet.

Tabelle 3-12: HIV/Aids Kohorten

Kohorte	Anzahl Patienten	Dateneingabe
ClinSurv HIV Kohorte, RKI „Klinische <i>Surveillance</i> der HIV-Krankheit (ClinSurv HIV)	Seit 1999, ~16.000 2007 wurde diese Kohorte verkleinert auf ~8.000 Patienten	www.clinurvshiv.de
Kompetenznetz-Kohorte (KompNet HIV/Aids) Nationale HIV-Kohorte Köln-Bonn Kohorte Frankfurt HIV Kohorte	8.227 (2009), aktuell Daten von insgesamt 150.000 Patienten Prospektiv 24.117 Patientenjahre Retrospektiv zum HIV-Verlauf zur ART 62.862 Personenjahre	25 Zentren: 10 Kliniken 15 ambulante 24 Schwerpunktzentren Basiskohorte für den Aufbau der Kompetenznetz-Kohorte www.kompetenznetz-hiv.de/
Swiss Kohorte	15.000, seit 1988	www.shcs.ch
EuroSIDA Kohorte	~10.000, 72 Zentren aus Europa	www.euro sida.org
French Hospital Database (FHDH ³)	118.147 (seit 1992)	www.ccde.fr
ART Cohort Collaboration	Kohorte (Land) Anzahl Zentren seit FHDH (Frankreich) 68 1986 ICONA (Italien) 65 1997 SHCS (Schweiz) 7 1988 ATHENA (Holland) 22 1998 EuroSIDA (20 Europa) 60 1994 CHORUS (USA) 4 1997 Frankfurt HIV (Deutschland) 1 1988 APROCO (Frankreich) 47 1997 Aquitane (Frankreich) 5 1987 British Columbia (Kanada) 1 1992 Royal Free Hospital (UK) 1 1993 South Alberta Clinic (Canada) 1 1989 Köln/Bonn (Deutschland) 2 1995	www.art-cohort-collaboration.org/
UK Collaborative HIV Cohort (CHIC)	~45.000, seit 2001	www.ukchic.org.uk/

³ French Hospital Database on HIV [FHDH, Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les hépatites virales (ANRS) CO4

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (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) Clavel F, Guetard D, Brun-Vezinet F, Chamaret S, Rey MA, Santos-Ferreira MO, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986;233(4761):343-6.
- (4) Clavel F, Guyader M, Guetard D, Salle M, Montagnier L, Alizon M. Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. *Nature*. 1986;324(6098):691-5.
- (5) Henderson DK, Fahey BJ, Willy M, Schmitt JM, Carey K, Koziol DE, et al. Risk for occupational transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) associated with clinical exposures. A prospective evaluation. *Ann Intern Med*. 1990;113(10):740-6.
- (6) Rockstroh JK, Ewig S, Bauer T, Luchters G, Oldenburg J, Bailly E, et al. Male-to-female transmission of HIV in a cohort of hemophiliacs--frequency, risk factors and effect of sexual counseling. *Infection*. 1995;23(1):29-32.
- (7) Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol*. 1999;150(3):306-11.
- (8) Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2010. www.hivbuch.de; Medizin Fokus Verlag; 2010.
- (9) Sabin CA, Devereux H, Phillips AN, Hill A, Janossy G, Lee CA, et al. Course of viral load throughout HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;23(2):172-7.
- (10) Mellors JW, Rinaldo CR, Jr., Gupta P, White RM, Todd JA, Kingsley LA. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science*. 1996;272(5265):1167-70.
- (11) Migueles SA, Connors M. Long-term nonprogressive disease among untreated HIV-infected individuals: clinical implications of understanding immune control of HIV. *Jama*. 2010;304(2):194-201.
- (12) Lawn SD. AIDS in Africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection. *J Infect*. 2004;48(1):1-12.
- (13) Morgan D, Mahe C, Mayanja B, Okongo JM, Lubega R, Whitworth JA. HIV-1 infection in rural Africa: is there a difference in median time to AIDS and survival compared with that in industrialized countries? *Aids*. 2002;16(4):597-603.
- (14) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services; October 14, 2011. 1–167. Adresse: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Abgerufen am 19.11.2011.

- (15) Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, konsentiert Version vom 4.3.2010. 2010.
- (16) Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9327):119-29.
- (17) Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998;352(9142):1725-30.
- (18) Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853-60.
- (19) Vittinghoff E, Scheer S, O'Malley P, Colfax G, Holmberg SD, Buchbinder SP. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J Infect Dis*. 1999;179(3):717-20.
- (20) Clark SJ, Saag MS, Decker WD, Campbell-Hill S, Roberson JL, Veldkamp PJ, et al. High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 1991;324(14):954-60.
- (21) O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, Eyster E, Hilgartner MW, Cohen AR, et al. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Jama*. 1996;276(2):105-10.
- (22) Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1998;339(1):33-9.
- (23) Schacker T, Collier AC, Hughes J, Shea T, Corey L. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med*. 1996;125(4):257-64.
- (24) Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*. 1985;1(8428):537-40.
- (25) Vanhems P, Dassa C, Lambert J, Cooper DA, Perrin L, Vizzard J, et al. Comprehensive classification of symptoms and signs reported among 218 patients with acute HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;21(2):99-106.
- (26) Bacchetti P, Moss AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*. 1989;338(6212):251-3.
- (27) Pantaleo G, Fauci AS. Tracking HIV during disease progression. *Curr Opin Immunol*. 1994;6(4):600-4.
- (28) Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*. 1995;373(6510):123-6.
- (29) Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science*. 1996;271(5255):1582-6.
- (30) Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*. 1995;373(6510):117-22.
- (31) Gruters RA, Terpstra FG, De Jong R, Van Noesel CJ, Van Lier RA, Miedema F. Selective loss of T cell functions in different stages of HIV infection. Early loss of anti-CD3-induced T cell proliferation followed by decreased anti-CD3-induced

- cytotoxic T lymphocyte generation in AIDS-related complex and AIDS. *Eur J Immunol.* 1990;20(5):1039-44.
- (32) Hazenberg MD, Hamann D, Schuitemaker H, Miedema F. T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. *Nat Immunol.* 2000;1(4):285-9.
- (33) Cozzi Lepri A, Sabin CA, Phillips AN, Lee CA, Pezzotti P, Rezza G. The rate of CD4 decline as a determinant of progression to AIDS independent of the most recent CD4 count. The Italian Seroconversion Study. *Epidemiology and Infection.* 1998;12(2):369-76.
- (34) Phillips A, Pezzotti P. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *Aids.* 2004;18(1):51-8.
- (35) Time from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of highly-active antiretroviral therapy: a collaborative re-analysis. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival including the CASCADE EU Concerted Action. Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe. *Lancet.* 2000;355(9210):1131-7.
- (36) Pezzotti P, Phillips AN, Dorrucchi M, Lepri AC, Galai N, Vlahov D, et al. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. HIV Italian Seroconversion Study Group. *Bmj.* 1996;313(7057):583-6.
- (37) Rosenberg PS, Goedert JJ, Biggar RJ. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. Multicenter Hemophilia Cohort Study and the International Registry of Seroconverters. *Aids.* 1994;8(6):803-10.
- (38) Pezzotti P, Phillips AN, Dorrucchi M. Age speeds onset of AIDS following HIV infection. *Nurs Times.* 1996;92(38):12.
- (39) Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ, Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(1):11-9.
- (40) Donnelly CA, Bartley LM, Ghani AC, Le Fevre AM, Kwong GP, Cowling BJ, et al. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. *HIV Med.* 2005;6(3):170-8.
- (41) Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, Astemborski J, Margolick JB, Quinn TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis.* 1999;180(3):666-72.
- (42) Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med.* 2001;344(10):720-5.
- (43) Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG). Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. AWMF-Leitlinien-Register. 2008;Nr. 055/002:1-17.
- (44) Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, Jr., Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, et al. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med.* 1995;122(8):573-9.
- (45) O'Brien WA, Hartigan PM, Martin D, Esinhart J, Hill A, Benoit S, et al. Changes in plasma HIV-1 RNA and CD4+ lymphocyte counts and the risk of progression to AIDS. Veterans Affairs Cooperative Study Group on AIDS. *N Engl J Med.* 1996;334(7):426-31.
- (46) O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, Simberkoff MS, Hamilton JD. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to

- antiretroviral therapy and therapeutic failure. VA Cooperative Study Group on AIDS. *Ann Intern Med.* 1997;126(12):939-45.
- (47) Hughes MD, Johnson VA, Hirsch MS, Bremer JW, Elbeik T, Erice A, et al. Monitoring plasma HIV-1 RNA levels in addition to CD4+ lymphocyte count improves assessment of antiretroviral therapeutic response. ACTG 241 Protocol Virology Substudy Team. *Ann Intern Med.* 1997;126(12):929-38.
- (48) Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: the CAESAR trial. *Lancet.* 1997;349(9063):1413-21.
- (49) European Medicines Agency (EMA). Guideline on the Clinical Development of Medicinal Products for the Treatment of HIV Infection. EMEA/CPMP/EWP/633/02. Revision 2. 2008.
- (50) Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Antiretroviral Drugs Using Plasma HIV RNA Measurements — Clinical Considerations for Accelerated and Traditional Approval. 2002.
- (51) Wainberg MA, Jeang KT. 25 years of HIV-1 research - progress and perspectives. *BMC Med.* 2008;6:31.
- (52) Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet.* 2008;372(9635):293-9.
- (53) Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet.* 2010;376(9734):49-62.
- (54) Lohse N, Hansen AB, Gerstoft J, Obel N. Improved survival in HIV-infected persons: consequences and perspectives. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(3):461-3.
- (55) Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, Kronborg G, Gerstoft J, Sorensen HT, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. *Ann Intern Med.* 2007;146(2):87-95.
- (56) Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, Smith R, Cambiano V, Lundgren J, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. *Aids.* 2011.
- (57) Schrijvers R, Desimmi BA, Debyser Z. Rilpivirine: a step forward in tailored HIV treatment. *Lancet.* 2011;378(9787):201-3.
- (58) Garcia F, de Lazzari E, Plana M, Castro P, Mestre G, Nomdedeu M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;36(2):702-13.
- (59) Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, Cvetkovich TA, Struble KA. The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs. *Aids.* 1999;13(7):797-804.
- (60) Mofenson LM, Lambert JS, Stiehm ER, Bethel J, Meyer WA, 3rd, Whitehouse J, et al. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. *N Engl J Med.* 1999;341(6):385-93.
- (61) Wood E, Kerr T, Marshall BD, Li K, Zhang R, Hogg RS, et al. Longitudinal community plasma HIV-1 RNA concentrations and incidence of HIV-1 among injecting drug users: prospective cohort study. *Bmj.* 2009;338:b1649.
- (62) Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med.* 2000;342(13):921-9.

- (63) Dieffenbach CW, Fauci AS. Universal voluntary testing and treatment for prevention of HIV transmission. *Jama*. 2009;301(22):2380-2.
- (64) Montaner JS, Hogg R, Wood E, Kerr T, Tyndall M, Levy AR, et al. The case for expanding access to highly active antiretroviral therapy to curb the growth of the HIV epidemic. *Lancet*. 2006;368(9534):531-6.
- (65) Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, D'Aquila RT, DeGruttola V, Fischl MA, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 1998;177(1):40-7.
- (66) Thiebaut R, Morlat P, Jacqmin-Gadda H, Neau D, Mercie P, Dabis F, et al. Clinical progression of HIV-1 infection according to the viral response during the first year of antiretroviral treatment. Groupe d'Epidemiologie du SIDA en Aquitaine (GECSA). *Aids*. 2000;14(8):971-8.
- (67) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. SmPC Sustiva (Efavirenz). 2009.
- (68) Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. *Clin Infect Dis*. 2003;37(8):1112-8.
- (69) Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(3):808-16.
- (70) Marcus U, Starker A. HIV und AIDS. Berlin: Robert Koch Institut; 2006.
- (71) Mühlbacher AC, Stoll M, Biteeva I, Ranneberg B, Nübling M. Discrete Choice Experiments in HIV/AIDS treatment: Expert Judgement in comparison to patient preferences. International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) 14th Annual European Congress; 05.-08.11.2011; Madrid 2011. p. PIN90.
- (72) Beusterien KM, Dziekan K, Flood E, Harding G, Jordan JC. Understanding patient preferences for HIV medications using adaptive conjoint analysis: feasibility assessment. *Value Health*. 2005;8(4):453-61.
- (73) World Health Organization (WHO). Global Health Observatory Data Repository. Life expectancy. 2011 [22.11.2011]; Verfügbar unter: <http://apps.who.int/ghodata/?vid=710>.
- (74) KompNet HIV-AIDS Bilanz Juni 2008 - Kompetenznetz HIV/AIDS. 2008 [07.11.2011]; Verfügbar unter: http://www.kompetenznetz-hiv.de/media/KompNet_HIV-AIDS_Bilanz_Juni08.pdf.
- (75) Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Castagna A, Trearichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med*. 2010;11(2):104-13.
- (76) Abbott Laboratories Limited. SmPC Ritonavir (Norvir). 2006.
- (77) Abbott Laboratories Limited. SmPC Kaletra (Lopinavir). 2011.
- (78) Boehringer Ingelheim International GmbH. SmPC Viramune (Nevirapin). 2008.
- (79) Boehringer Ingelheim International GmbH. SmPC Aptivus (Tipranavir). 2010.
- (80) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. SmPC Reyataz (Atazanavir). 2009.
- (81) Janssen-Cilag International NV. SmPC Prezista (Darunavir). 2009.
- (82) Merck Sharp & Dohme Limited. SmPC Crixivan (Indinavir). 2006.
- (83) Merck Sharp & Dohme Limited. SmPC Isentress (Raltegravir). 2008.
- (84) Roche Registration Limited. SmPC Invirase (Saquinavir). 2006.

- (85) Roche Registration Limited. SmPC Viracept (Nelfinavir). 2008.
- (86) ViiV Healthcare UK Limited. SmPC Telzir (Fosamprenavir). 2004.
- (87) Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9787):238-46.
- (88) Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9787):229-37.
- (89) European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Edurant. Procedure No. EMEA/H/C/002264. 2011.
- (90) Robert Koch-Institut. Zum Welt-AIDS-Tag 2009. *Epidemiologisches Bulletin*. 30. November 2009;Nr. 48.
- (91) Robert Koch-Institut. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts. Stand: Ende 2011. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung. 2011.
- (92) Robert Koch-Institut. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts. Stand: Ende 2008. HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten. 2009.
- (93) Robert Koch-Institut. Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts. Stand: Ende 2010. HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten. 2011.
- (94) Robert Koch-Institut. Zum Welt-AIDS-Tag. *Epidemiologisches Bulletin*. 21. November 2011;Nr. 46.
- (95) Robert Koch-Institut. HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. Bericht zur Entwicklung im Jahr 2010 aus dem Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin*. 30. Mai 2011;Nr. 21.
- (96) Bartmeyer B, Kollan C, Stoll M, Bogner JR, Fätkenheuer G, Stellbrink H-J, et al. Estimation of total number of persons infected with HIV initiating and receiving antiretroviral therapy (ART) in Germany (2006-2008) from national antiretroviral prescription data (APD). AIDS 2010 XVIII International AIDS Conference; 18.-23. Juli 2010; Wien 2010. p. CDC0504.
- (97) Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D, et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009). Eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. 5 Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress; Hannover 2011. p. PW50.
- (98) Kollan C. Persönliche Mitteilung. 2011.
- (99) Tomczkowski J, Guthoff-Hagen S, Biteeva I, Kruppert S, Stoll M. PIN75 Estimation of patients with antiretroviral therapy potentially used for HIV prevention (post-exposure prophylaxis, mother-to-child transmission prophylaxis) in Germany. *Value Health*. 2010;13(7):A444.
- (100) Kern WV. Antibiotika und Chemotherapeutika. In: Schwabe U, Paffrath D, editors. *Arzneiverordnungs-Report 2011 Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. 1 ed 2011. p. 332-5.
- (101) Easterbrook PJ, Phillips AN, Hill T, Matthias R, Fisher M, Gazzard B, et al. Patterns and predictors of the use of different antiretroviral drug regimens at treatment initiation in the UK. *HIV Med*. 2008;9(1):47-56.

- (102) Phillips AN, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V, et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *Jama*. 2001;286(20):2560-7.
- (103) Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Monatswerte Januar-Oktober 2011 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 3. November 2011. 2011 Adresse: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Mitgliederliste_Januar_Oktober_2011_111104.pdf. Abgerufen am 14.11.2011.
- (104) Verband der privaten Krankenversicherung e.V. Zahlenbericht der privaten Krankenversicherung 2009/2010. Korrigierte Version (Stand Januar 2011). 2011 Adresse: http://www.pkv.de/publikationen/rechenschafts_und_zahlenberichte/archiv_der_pkv_zahlenberichte/zahlenbericht-2009-2010.pdf. Abgerufen am 14.11.2011.
- (105) Neye N. Humanes Immundefizienz-Virus (HIV): Eine szientometrische Analyse: Charité - Universitätsmedizin Berlin; 2009.
- (106) Kastenbauer U, Wolf E, Kollan C, Hamouda O, Bogner JR. Impaired CD4-cell immune reconstitution upon HIV therapy in patients with toxoplasmic encephalitis compared to patients with pneumocystis pneumonia as AIDS indicating disease. *Eur J Med Res*. 2009;14(6):244-9.
- (107) Zoufaly A, Stellbrink HJ, Heiden MA, Kollan C, Hoffmann C, van Lunzen J, et al. Cumulative HIV viremia during highly active antiretroviral therapy is a strong predictor of AIDS-related lymphoma. *J Infect Dis*. 2009;200(1):79-87.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	Zielpopulation	eine 25 mg Filmtablette einmal täglich	kontinuierlich	365
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Zielpopulation	einmal täglich oral 600 mg (1 Filmtablette)	kontinuierlich	365

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

Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Diese Indikation basiert auf Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen der 48. Woche von zwei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien bei nicht vorbehandelten Patienten und Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen der 96. Woche einer Phase-IIb-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation (1)).

Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von Rilpivirin anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation (1)).

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahren ist (siehe auch Abschnitt 3.4.1). Rilpivirin ist stets zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln einzunehmen. Die empfohlene Dosierung von Rilpivirin ist eine 25 mg Filmtablette einmal täglich. Rilpivirin muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden (1).

Efavirenz ist zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung von HIV-1-infizierten Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 3 Jahre angezeigt (2). Efavirenz wurde bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung, d. h. bei Patienten mit CD4-Zahlen von < 50 Zellen/ μ l oder nach Versagen von Schemata, die einen PI enthalten, nicht ausreichend untersucht. Eine Kreuzresistenz von Efavirenz mit PIs wurde nicht dokumentiert. Gegenwärtig liegen keine ausreichenden Daten über die Wirksamkeit der sich anschließenden Anwendung einer auf PI-basierenden Kombinationstherapie nach Versagen der Efavirenz enthaltenden Schemata vor. Bzgl. einer Zusammenfassung der klinischen und pharmakodynamischen Informationen, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation zu Efavirenz (2).

Die Therapie ist von einem in der Behandlung von HIV-Infektionen erfahrenen Arzt einzuleiten. Efavirenz muss in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden. Es wird empfohlen, dass Efavirenz auf nüchternen Magen eingenommen wird. Erhöhte Efavirenz-Konzentrationen, die nach der Einnahme von Efavirenz mit dem Essen beobachtet wurden, können zu einem Anstieg in der Häufigkeit von Nebenwirkungen führen. Zur Verbesserung der Verträglichkeit hinsichtlich ZNS-Nebenwirkungen wird die Einnahme der Dosis vor dem Schlafengehen empfohlen. Bei Erwachsenen und Jugendlichen über 40 kg Körpergewicht beträgt die empfohlene Dosis für Efavirenz in Kombination mit N(t)RTIs mit oder ohne PI einmal täglich oral 600 mg. Efavirenz Filmtabletten sind für Kinder unter 40 kg Körpergewicht nicht geeignet. Efavirenz Hartkapseln sind für diese Patienten verfügbar (2).

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	Zielpopulation	365
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Zielpopulation	365

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	365 DDD
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	365 DDD

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

Da für Rilpivirin noch keine amtliche DDD festgelegt wurde, wurde die DDD anhand der Dosierungsempfehlung der Fachinformation für Rilpivirin mit 25 mg oral pro Tag angenommen (Dosierungsempfehlung: 25 mg Filmtablette einmal täglich (1)). Dies entspricht prinzipiell der Berechnung nach Fricke et al. (2011) in der vom Wissenschaftlichen Institut der Ortskrankenkassen (WIdO) publizierten DDD-Festlegung (3). Der Jahresdurchschnittsverbrauch für Rilpivirin ist demnach 365 DDD ($365 \cdot \text{DDD [Rilpivirin: 25mg pro Tag]} = 9.125 \text{ mg Rilpivirin pro Jahr}$). Für Efavirenz beträgt die amtliche DDD 600 mg oral (2, 3). Efavirenz wird ebenfalls einmal täglich eingenommen, was einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD bzw. 219.000 mg Efavirenz pro behandeltem Patient entspricht.

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	463,22 Euro (EDURANT 25 mg Filmtabletten, 30 Stk.)	403,88 Euro
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	422,06 Euro (SUSTIVA 600 mg Filmtabletten, 30 Stk.)	367,93 Euro

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

EDURANT 25 mg Filmtablette, 30 Stk./Packung

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

- Der Apothekenabgabepreis inklusive Mehrwertsteuer (AVP-B) beläuft sich auf **463,22 Euro** pro Packung und ergibt sich wie folgt:
 - Apothekeneinkaufspreis (AEP)
= Herstellerabgabepreis (ApU; 358,08 Euro) + 3,15% Großhandelszuschlag (11,28 Euro) + Festzuschlag (0,7 Euro) = **370,06 Euro**
 - Apothekenabgabepreis (netto) (AVP-N)
= AEP (370,06 Euro) + 3% Apothekenzuschlag (11,10 Euro) + fixer Apothekenzuschlag (8,10 Euro) = **389,29 Euro**
 - AVP-B = AVP-N (389,26 Euro) + 19% Mehrwertsteuer (73,69) = **463,22 Euro**
- Davon werden 16% (57,29 Euro) vom ApU (358,08 Euro) gemäß § 130a Abs. 1a SGB V (4) und 2,05 Euro Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V (5) abgezogen⁴.

Daraus ergeben sich Kosten für die GKV in der Höhe von **403,88** (463,22-57,29-2,05) **Euro** pro Packung.

⁴ Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.

SUSTIVA 600 mg Filmtablette, 30 Stk./Packung

Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte für SUSTIVA 600 mg Filmtabletten (30 Stk./Packung) setzen sich wie folgt zusammen:

- Der AVP-B beläuft sich gemäß Lauertaxe (Stand: 03.12.2012) auf **422,06 Euro**.
- Davon werden 16% Herstellerabschlag (52,08 Euro) vom ApU (325,53 Euro) gemäß § 130a Abs. 1a SGB V (4) und 2,05 Euro Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V (5) abgezogen.

Daraus ergeben sich Kosten für die GKV in der Höhe von **367,93 (=422,06-2,05-52,08) Euro** pro Packung.

Die Angaben in Tabelle 3-16 stellen therapie- und patientengerechte Packungsgrößen dar, die für die Therapie standardmäßig eingesetzt werden. Eine vollständige Übersicht über alle auf dem Markt befindliche Originalpackungen nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße ist der Tabelle 3-17 zu entnehmen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (alle verfügbaren Packungsgrößen)

Präparatename, Wirkstärke, Darreichungsform	PZN	Packungsgröße	Apothekenabgabepreis (AVP-B) in Euro	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
EDURANT 25 mg Filmtabletten	9391841	30 Stk.	463,22 Euro	403,88 Euro
SUSTIVA 30 mg/ml Lösung	2171125	180 ml	179,82 Euro	156,34 Euro
SUSTIVA 50 mg Kapseln	0291842	30 Stk.	44,80 Euro	38,41 Euro
SUSTIVA 100 mg Kapseln	0291836	30 Stk.	79,10 Euro	68,37 Euro
SUSTIVA 200 mg Kapseln	0291807	30 Stk.	422,06 Euro	367,93 Euro
SUSTIVA 600 mg Filmtabletten	2731699	30 Stk.	422,06 Euro	367,93 Euro
SUSTIVA 600 mg Filmtabletten	7266209	3x30 Stk.	1263,96 Euro	1103,28 Euro

Die Angaben in Tabelle 3-17 zu Efavirenz beruhen auf den Arzneimittelpreisen in der Lauertaxe (Stand: 03.01.2012). Angegeben sind nur deutsche Originalpräparate, für die in der Lauertaxe ein Apothekenabgabepreis angegeben ist, ohne Berücksichtigung von Re- und Parallelimporten. Gesetzlich vorgeschriebene Rabatte gemäß § 130a Abs. 1a SGB V (4) und § 130 Abs. 1 SGB V (5) wurden wie oben in Anrechnung auf den AVP-N gebracht.

Für die *Backbone*-Therapien ergeben sich folgende Kosten (Tabelle 3-18). Gesetzlich vorgeschriebene Rabatte gemäß § 130a Abs. 1a SGB V (4) und § 130 Abs. 1 SGB V (5) wurden ebenfalls wie oben in Anrechnung auf den AVP-N gebracht.

Tabelle 3-18: Kosten der *Backbone*-Therapien

Präparatename, Wirkstärke, Darreichungsform	PZN	Packungsgröße	Apothekenabgabepreis (AVP-B) in Euro	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
KIVEXA Filmtabletten	4169730	30 Stk.	738,63 Euro	644,43 Euro
TRUVADA 200 mg/245 mg Filmtabletten	4182185	30 Stk.	819,01 Euro	714,64 Euro
COMBIVIR Filmtabletten	8725085	60 Stk.	667,66 Euro	582,45 Euro

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	Zielpopulation	keine	0	0
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Zielpopulation	Überwachung Leberenzyme	1	6

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei Rilpivirin entstehen gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (1).

Bei Efavirenz ist laut Fachinformation eine regelmäßige Überwachung der Leberenzyme angezeigt (2).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Überwachung Leberenzyme	3,35 Euro

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

Bei Efavirenz ist laut Fachinformation aufgrund von Leberversagen auch bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung oder erkennbare Risikofaktoren eine regelmäßige Überwachung der Leberenzyme aller mit Efavirenz behandelten Patienten angezeigt (2), die pro Untersuchung mit folgenden Kosten verbunden ist:

	Gebührenordnungsposition	Bewertung
GOT (6)	32069	0,25 Euro
GPT (7)	32070	0,25 Euro
Gamma GT (8)	32071	0,25 Euro
Labor (Versandmaterial, Transport, Ergebnisübermittlung) (9)	40100	2,60 Euro
Summe		3,35 Euro

Die Leberwertkontrolle sollte gemäß Leitlinien sechsmal jährlich durchgeführt werden (10), sodass pro Jahr zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in Höhe von **20,10 Euro** anfallen.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	Zielpopulation	keine	0 Euro	0 Euro
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Zielpopulation	Überwachung Leberenzyme	20,10 Euro	47.415,9 Euro

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel)	Zielpopulation	4.912,90 Euro 403,88 Euro / 30 * 365	11.589.531,10 Euro
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Zielpopulation	4.495,00 Euro 367,93 Euro / 30 * 365 + 20,10 Euro	10.603.705,00 Euro

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

Die Berechnungen der Jahrestherapiekosten setzen sich zusammen aus den Jahreskosten für die erforderlichen Medikamente und den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und Zusatzleistungen. Letztere können jeweils aus der Tabelle 3-21 entnommen werden. Die Jahrestherapiekosten für die Medikamente wurden folgendermaßen berechnet:

Zur Berechnung wurden die DDD-Festlegungen verwendet (vgl. Tabelle 3-15; Rilpivirin DDD: 25 mg, Efavirenz DDD: 600 mg). Mit diesen Angaben und den Kosten der jeweiligen Arzneimittel wurden die Kosten pro DDD⁵ berechnet und mit dem durchschnittlichen Jahresverbrauch an DDD pro Patient in der jeweiligen Population bzw. Patientengruppe multipliziert. Zu den sich daraus ergebenden Jahresmedikamentenkosten pro Patient wurden zusätzlich notwendige GKV-Leistungen addiert und zuletzt mit den Patientenzahlen der jeweiligen Populationen bzw. Patientengruppen (Tabelle 3-9, Tabelle 3-11) zu den gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV multipliziert.

Im Folgenden werden die in Tabelle 3-22 dargestellten Jahrestherapiekosten für die GKV für Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel) und Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie) in Verbindung mit den drei *Backbones* beschrieben (siehe auch Tabelle 3-18). Etwaige, für die *Backbones* anfallende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden hierbei nicht berücksichtigt.

⁵ Zur Berechnung der Kosten wurden auf zwei Nachkommastellen gerundete Werte verwendet.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für Rilpivirin (zu bewertendes Arzneimittel) und Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie) in Verbindung mit den *Backbones* (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin	Zielpopulation	12.753,10 Euro (403,88 Euro + 644,43 Euro) / 30 * 365	30.084.562,90 Euro
Rilpivirin + Tenofovir/Emtricitabin	Zielpopulation	13.607,20 Euro (403,88 Euro + 714,64 Euro) / 30 * 365	32.099.384,80 Euro
Rilpivirin + Zidovudin/Lamivudin	Zielpopulation	12.001,20 Euro (403,88 Euro + 582,45 Euro) / 30 * 365	28.310.830,80 Euro
Efavirenz + Tenofovir/Emtricitabin	Zielpopulation	12.335,20 Euro (367,93 Euro + 644,43 Euro) / 30 * 365 + 20,10 Euro	29.098.736,80 Euro
Efavirenz + Abacavir/Lamivudin	Zielpopulation	13.189,30 Euro (367,93 Euro + 714,64 Euro) / 30 * 365 + 20,10 Euro	31.113.558,70 Euro
Efavirenz + Zidovudin/Lamivudin	Zielpopulation	11.583,30 Euro (367,93 Euro + 582,45 Euro) / 30 * 365 + 20,10 Euro	27.325.004,70 Euro
a: Es wurden die in Tabelle 3-18 und Tabelle 3-22 dargestellten Kosten zugrunde gelegt. Etwaige, für die Backbones anfallende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nicht berücksichtigt.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Wie in Abschnitt 3.2.3 dargelegt, ist von 2.359 antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen GKV-Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 Kopien HIV-1-RNA/ml

auszugehen. Für diese Patienten kann durch die Behandlung mit Rilpivirin ein geringer Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Efavirenz erreicht werden.

Bei der Zahl von 2.359 Patienten in der Zielpopulation sind allerdings noch diejenigen Patienten zu berücksichtigen, bei denen Rilpivirin aufgrund von Gegenanzeigen nicht verabreicht werden sollte. Laut Fachinformation (1) „darf EDURANT nicht gleichzeitig mit den folgenden Arzneimitteln angewendet werden:

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

Außerdem ist Rilpivirin nicht empfohlen bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung der Child-Pugh Klasse C (1).

Es können daher Anpassungen für Patienten gemacht werden, die unter Epilepsie, Tuberkulose, Refluxösophagitis/symptomatischer Refluxkrankheit, Duodenalulcus und schwerer Leberinsuffizienz leiden. Wegen der unspezifischen Einsatzmöglichkeiten von Dexamethason wird diese Substanz hier nicht weiter behandelt, auch weil alternative Kortisone auf dem Markt zur Verfügung stehen. Bei Johanneskraut, das bei leichten Depressionen verwendet wird, werden ebenfalls keine Anpassungen vorgenommen, da es in dieser Indikation wirksame Alternativen gibt. Daher gehen wir davon aus, dass bei der Wahl der Therapien auf Johanneskraut zugunsten einer Einstellung auf Rilpivirin verzichtet wird.

Die Prävalenz von Epilepsie beträgt in Deutschland **0,5-1%** (11). Weiterhin gab es 4.444 Tuberkulosefälle in Deutschland im Jahr 2009 (Inzidenz von 0,005%) (12). Geht man davon aus, dass sich HIV-Patienten bei Prävalenz und Inzidenz dieser beiden Erkrankungen nicht von der Gesamtbevölkerung unterscheiden, sind nur minimale Anpassungen für die Zielpopulation vorzunehmen. Relevant dürfte allerdings die Zahl der Anwender von Protonenpumpenhemmern sein, da die Prävalenz der Refluxkrankheit für westliche Industrieländer auf **11-18%** geschätzt wird (13, 14). Weiterhin wird von einer Prävalenz von *Helicobacter pylori* in der deutschen Bevölkerung von 40% ausgegangen (15). *Helicobacter pylori*-Infektionen verursachen 95% der Zwölffingerdarmgeschwüre und 70% der Magengeschwüre (15). Es werden aber nicht alle Patienten mit Protonenpumpeninhibitoren behandelt werden, sondern es wird geschätzt, dass ca. 7% der Bevölkerung Protonenpumpeninhibitoren einnehmen (16).

Weiterhin müssen noch die Zahl der Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung abgezogen werden. Hier gibt es unterschiedliche Zahlen. Eine Studie aus Dänemark zeigt, dass bei 4,5% aller Autopsien eine Leberzirrhose festgestellt wurde (17). In Finnland beträgt der entsprechende Wert 5,3% (18). Allerdings dürften diese Studien die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung deutlich überschätzen, da nur bereits verstorbene untersucht wurden, die sich hinsichtlich des Alters und des Gesundheitszustands deutlich von der Gesamtbevölkerung unterscheiden. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung wird daher niedriger geschätzt. Für die USA liegen entsprechende Prävalenzschätzungen bei 1% (19). Innerhalb HIV-Infizierter wurde die Prävalenz in einer spanischen Studie mit 8,3% bestimmt (20). Wie hoch der Anteil von Patienten im Child-Plough Stadium C ist, wird nicht berichtet, so dass die 8,3% eine absolute Höchstgrenze darstellen.

Aufgrund der unsicheren Datenlage ist die Anzahl der Patienten, bei denen Rilpivirin nicht angezeigt ist, schwer zu bestimmen und nur grob abzuschätzen. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass bei **10-15%** der Patienten der Zielpopulation die Verabreichung von Rilpivirin nicht empfohlen wird bzw. aufgrund von Gegenanzeigen kontraindiziert ist.

Weiterhin werden in der Behandlungspraxis nicht alle therapienaiven Patienten mit einem NNRTI basierten Regime behandelt. Die mit Abstand häufigsten Therapieregime sind Kombinationen aus zwei N(t)RTI und entweder einem NNRTI oder einem Ritonavir-geboosterten PI (21, 22). Basierend auf Daten der ClinSurv Kohorte war der Anteil der NNRTI in der Initialbehandlung zwischen den Jahren 2005 bis 2008 relativ konstant (21). Für das Jahr 2008 berichten Stoll et al. (2011) einen Anteil von **51,2%** NNRTI in der Initialbehandlung (22).

In den klinischen Studien mit Rilpivirin haben **6,0%** der Patienten der Zielpopulation in der Rilpivirin-Gruppe innerhalb von 48 Wochen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse (4,1%) oder Therapieversagen (1,9%) abgebrochen. In der Efavirenz-Gruppe waren es insgesamt 7,3% der Patienten der Zielpopulation (6,4% aufgrund unerwünschter Ereignisse und 0,9% aufgrund Therapieversagens). Unerwünschte Ereignisse führten bei 2,7% der Patienten der Rilpivirin-Gruppe und bei 5,8% der Patienten der Efavirenz-Gruppe zu einer kurzzeitigen Unterbrechung der Therapie (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1). Dies stimmt gut mit der Beobachtung von Kollan et al. (2011) (23) überein, laut derer 2.300 Patienten im Jahre 2010 kurzzeitig ihre Therapie aus den verschiedensten Anlässen unterbrachen, was 5,3% der Beobachtungszeit antiretroviral Therapierter der ClinSurv Kohorte entsprach. Es erscheint also sinnvoll, im klinischen Versorgungsalltag ähnliche Abbruchs- bzw. Unterbrechungsquoten zu erwarten.

In der Regel wird eine ART ambulant durchgeführt. Auch viele mit einer HIV-1-Infektion einhergehenden Koinfektionen können ambulant behandelt werden (10).

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.

Rilpivirin wird zur Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln eingesetzt (Zielpopulation: 2.359 Patienten). Im ersten Jahr nach Inverkehrbringen reduziert sich die Zahl der mit Rilpivirin behandelten Patienten aufgrund der oben beschriebenen Versorgungsanteile wie folgt:

Anzahl der Patienten, bei denen die Verabreichung von Rilpivirin nicht empfohlen wird bzw. aufgrund von Gegenanzeigen kontraindiziert ist (10-15%)	~240-360
Anteil von Regimen bei ART-Initialtherapien, die keine NNRTI enthalten (49%)	~1.100
Therapieabbrucher (6%)	~140

Somit kann davon ausgegangen werden, dass unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Patienten, bei denen die Verabreichung von Rilpivirin kontraindiziert ist bzw. nicht empfohlen wird, ca. **760-880 Patienten** der Zielpopulation pro Jahr bei einer ART-Initialtherapie mit Rilpivirin mit einem geringen Zusatznutzen profitieren.

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass ein Patient Rilpivirin über Jahre hinweg anwendet, da die Einnahme von Rilpivirin zeitlich nicht begrenzt ist (1) und ein Therapieabbruch oder eine Therapieumstellung erst aufgrund eines Therapieversagens erfolgen sollte (24). Das heißt, dass sich die Zahl der Patienten pro Jahr um die Zahl der Patienten mit ART-Initialtherapie erhöht.

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). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Arzneimittelkosten

Der Apothekenabgabepreis von SUSTIVA 600 mg Filmtabletten (30 Stk./Packung) wurde der Lauertaxe (Stand: 03.01.2012) entnommen. Um die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Rilpivirin und die Vergleichstherapie Efavirenz mit validen Angaben für das Jahr 2012 zu beschreiben, wurden die aktuell in der Lauertaxe veröffentlichten Apothekenabgabepreise auf Basis der neuen, ab 01.01.2012 gültigen, Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) umgerechnet.

Weitere Quellen

Angaben zur Behandlungsdauer und zu weiteren notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen entnommen. Des Weiteren siehe Abschnitt 3.2.5 zum Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Janssen-Cilag International NV. SmPC Edurant (Rilpivirin). 2011.
- (2) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. SmPC Sustiva (Efavirenz). 2009.
- (3) Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). 2011. [18.11.2011]: Verfügbar unter: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html.
- (4) Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 28. Juli 2011 (BGBl. I S. 1622) geändert worden ist, § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer (2011).
- (5) Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 28. Juli 2011 (BGBl. I S. 1622) geändert worden ist, § 130 Rabatt (2011).
- (6) Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. Stand 1/2012 - 32069 GOT [Online-Datenbank]. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2011 [Abgerufen am 09.01.2012]. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/ebm2012/html/000/HM2000JR10000H0.html>.
- (7) Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. Stand 1/2012 - 32070 GPT [Online-Datenbank]. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2011 [Abgerufen am 09.01.2012]. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/ebm2012/html/000/OM2000JR10000H0.html>.
- (8) Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. Stand 1/2012 - 32071 Gamma-GT [Online-Datenbank]. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2011 [Abgerufen am 09.01.2012]. Verfügbar unter: <http://www.medi-soft.de/ebm/html/000/PM2000JR10000H0.html>.
- (9) Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. Stand 1/2012 - 40100 Versandmaterial, Transport, Ergebnisübermittlung (Labor, Zytologie, Zyto- und Molekulargenetik) [Online-Datenbank]. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2011 [Abgerufen am 09.01.2012]. Verfügbar unter: <http://www.kbv.de/ebm2012/html/000/S820009340000H0.html>.
- (10) Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2010. www.hivbuch.de: Medizin Fokus Verlag; 2010.
- (11) Brandt C. 006 Epilepsien in Zahlen. 2008 [01.12.2011]; Verfügbar unter: <http://www.dgfe.info/home/showdoc.id,387,aid,217.html>.
- (12) Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2009.2011: Verfügbar unter: http://www.rki.de/cln_116/nn_274324/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Download/TB2009,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/TB2009.pdf.

- (13) Koop H, Schepp W, Muller-Lissner S, Madisch A, Micklefield G, Messmann H, et al. Gastroösophageale Refluxkrankheit – Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten [Consensus conference of the DGVS on gastroesophageal reflux]. *Z Gastroenterol.* 2005;43(2):163-4.
- (14) Wilm S, Helmert U. The prevalence of fullness, heartburn and nausea among persons with and without diabetes mellitus in Germany. *Z Gastroenterol.* 2006;44(5):373-7.
- (15) Seher C, Thierfelder W, Dortschy R. Helicobacter pylori – Prävalenz in der deutschen Bevölkerung [Helicobacter pylori--prevalence in the German population]. *Gesundheitswesen.* 2000;62(11):598-603.
- (16) Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology.* 2009;137(1):80-7, 7 e1.
- (17) Graudal N, Leth P, Marbjerg L, Galloe AM. Characteristics of cirrhosis undiagnosed during life: a comparative analysis of 73 undiagnosed cases and 149 diagnosed cases of cirrhosis, detected in 4929 consecutive autopsies. *J Intern Med.* 1991;230(2):165-71.
- (18) Savolainen VT, Penttila A, Karhunen PJ. Delayed increases in liver cirrhosis mortality and frequency of alcoholic liver cirrhosis following an increment and redistribution of alcohol consumption in Finland: evidence from mortality statistics and autopsy survey covering 8533 cases in 1968-1988. *Alcohol Clin Exp Res.* 1992;16(4):661-4.
- (19) Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838-51.
- (20) Castellares C, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Labarga P, Vispo ME, Casado R, et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat.* 2008;15(3):165-72.
- (21) Bartmeyer B, ClinSurv-HIV-Studiengemeinschaft Deutschland. Die klinische Surveillance von HIV in Deutschland – Beobachtungen aus der ClinSurv-Kohorte 1999 – 2008. *Retrovirus Bulletin.* 2009; 3/2009: Verfügbar unter: http://www.viro.med.uni-erlangen.de/bulletin/Bulletin3_09.pdf.
- (22) Stoll M, Kollan C, Bergmann F, Bogner J, Faetkenheuer G, Fritzsche C, et al. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS One.* 2011;6(9):e23946.
- (23) Kollan C, Bartmeyer B, Bergmann F, Bogner J, Fritzsche C, Gillor D, et al. Anzahl HIV-infizierter, die in Deutschland eine antiretrovirale Therapie beginnen oder erhalten (2006-2009). Eine Schätzung, basierend auf den antiretroviralen Behandlungsdaten der ClinSurv-Kohorte und den antiretroviralen Verschreibungen der gesetzlich Versicherten. 5 Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress; Hannover 2011. p. PW50.
- (24) Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, konsentrierte Version vom 4.3.2010. 2010.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Qualitätsgesicherte Anwendung

Rilpivirin (EDURANT) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.

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

Dosierung und Einnahme

Die empfohlene Dosierung von EDURANT für Erwachsene ist eine 25 mg Filmtablette einmal täglich. Es wird empfohlen, die EDURANT-Filmtablette im Ganzen mit Wasser zu schlucken und nicht zu kauen oder zu zerbrechen.

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

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

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EDURANT bei Kindern <18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen; es liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

EDURANT wurde hauptsächlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion untersucht. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz sollte EDURANT mit Vorsicht angewendet werden. Die Kombination von EDURANT mit einem starken CYP3A-Inhibitor (z. B. Ritonavir-geboosterter HIV-Proteaseinhibitor) sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt.

Die Behandlung mit EDURANT führte zu einer frühzeitigen leichten Erhöhung der mittleren Serumkreatininspiegel, die im weiteren Verlauf stabil blieb, und nicht als klinisch relevant angesehen wurde.

Gegenanzeigen

EDURANT ist kontraindiziert bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass die derzeitige antiretrovirale Therapie eine HIV-Erkrankung nicht heilt und dass bei Einnahme von EDURANT weiterhin das Risiko besteht, HIV durch sexuellen Kontakt oder Kontamination mit Blut auf andere Personen zu übertragen. Angemessene Vorsichtsmaßnahmen zur Verhinderung einer HIV-Übertragung sollten weiterhin ergriffen werden.

Virologisches Versagen und Resistenzbildung

EDURANT wurde nicht bei Patienten mit vorherigem virologischem Versagen unter irgendeiner anderen antiretroviralen Therapie untersucht.

In der gepoolten Analyse der Phase-III-Studien wiesen mit EDURANT behandelte Patienten mit einer Ausgangsviruslast von >100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml ein höheres Risiko eines virologischen Versagens (15,1% mit EDURANT versus 6,3% im Efavirenz-Arm) im Vergleich zu Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml auf (3,8% mit EDURANT versus 3,3% im Efavirenz-Arm). Patienten mit einer Viruslast von >100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml wiesen bei einem virologischen Versagen eine höhere Rate behandlungsbedingter Resistenzen gegen die Klasse der Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) auf. Bei virologischem Versagen unter EDURANT entwickelten mehr Patienten eine Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenz als unter virologischem Versagen unter Efavirenz.

Berücksichtigt man alle verfügbaren *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten von nicht vorbehandelten Patienten, können die folgenden Resistenz-assoziierten Mutationen, wenn sie bei Therapiebeginn vorliegen, die Wirksamkeit von Rilpivirin beeinflussen: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, H221Y, F227C, M230I und M230L. Diese Rilpivirinresistenz-assoziierten Mutationen sollten bei der Anwendung von EDURANT bei nicht vorbehandelten Patienten nur richtungsweisend sein; sie wurden aus *In-vivo*-Daten abgeleitet, die sich nur auf nicht vorbehandelte Patienten

bezogen und können deshalb nicht hinzugezogen werden, um die Wirksamkeit von Rilpivirin bei Patienten vorherzusagen, bei denen eine antiretrovirale Therapie versagt hat.

Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln auch, sollte die Anwendung von EDURANT nach den Ergebnissen der Resistenztests ausgerichtet werden.

Herz-Kreislaufsystem

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

Umverteilung von Körperfett

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

Immunreaktivierungssyndrom

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

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von EDURANT

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die die Verfügbarkeit von Rilpivirin beeinflussen

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

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

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

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

Arzneimittel, die durch die Anwendung von Rilpivirin beeinflusst werden

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

Rilpivirin hemmt P-Glykoprotein *in vitro*. Die klinische Relevanz dieser Hemmung ist nicht bekannt. EDURANT kann intestinales P-Glykoprotein hemmen und Auswirkungen auf Arzneimittel haben, die im Darm durch P-Glykoprotein transportiert werden, wie zum Beispiel Dabigatran. Dies kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen solcher Arzneimittel führen.

Rilpivirin hemmt die aktive renale tubuläre Sekretion von Kreatinin. Durch den gleichen Mechanismus kann die Exposition von Metformin erhöht sein. Patienten, bei denen eine gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin und Metformin begonnen oder beendet wird, sollten sorgfältig überwacht werden.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und nicht-antiretroviralen Arzneimitteln sind in Tabelle 3-24 aufgeführt.

Tabelle 3-24: Wechselwirkungen und Dosierungsempfehlungen bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der Wirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale Arzneimittel		
<i>NRTIs/N(t)RTIs</i>		
Didanosin* [#] 400 mg einmal täglich	Didanosin: gleich bis leicht erhöht (12%) Rilpivirin: unverändert	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Didanosin sollte mindestens zwei Stunden vor oder mindestens vier Stunden nach der Einnahme von EDURANT angewendet werden.
Tenofoviridisoproxil-fumarat* [#] 300 mg einmal täglich	Tenofovir: erhöht (bis 24%) Rilpivirin: unverändert	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Andere NRTIs (Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin und Zidovudin)	Nicht untersucht. Es werden keine klinisch relevanten Arzneimittelinteraktionen erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<i>NNRTIs</i>		
NNRTIs (Delavirdin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin)	Nicht untersucht.	Es wird nicht empfohlen, EDURANT gleichzeitig mit anderen NNRTIs anzuwenden.
<i>PIs – bei gleichzeitiger Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir</i>		
Darunavir/Ritonavir* [#] 800/100 mg einmal täglich	Darunavir: gleich bis leicht erniedrigt (11%) Rilpivirin: stark erhöht (bis 130%) (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Die gleichzeitige Anwendung von EDURANT und Ritonavir-geboosterten PIs führt zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin. Eine Dosisanpassung ist jedoch nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir (Weichkapsel)* [#] 400/100 mg zweimal täglich	Lopinavir: gleich bis leicht erniedrigt (11%) Rilpivirin: erhöht (bis 74%) (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	
Andere geboosterte PIs (Atazanavir/Ritonavir, Fosamprenavir/Ritonavir, Saquinavir/Ritonavir, Tipranavir/Ritonavir)	Nicht untersucht.	
<i>PIs – ohne gleichzeitige Anwendung mit niedrig-dosiertem Ritonavir</i>		
Ungeboosterte PIs (Atazanavir, Fosamprenavir, Indinavir, Nelfinavir)	Nicht untersucht. Es wird eine erhöhte Verfügbarkeit von Rilpivirin erwartet. (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der Wirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
<i>CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5)-Antagonisten</i>		
Maraviroc	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<i>Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren</i>		
Raltegravir	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Andere antivirale Arzneimittel		
Ribavirin	Nicht untersucht. Es wird keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung erwartet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ANDERE ARZNEIMITTEL		
ANTI-KONVULSIVA		
Carbamazepin Oxcarbazepin Phenobarbital Phenytoin	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion der CYP3A-Enzyme)	EDURANT darf nicht in Kombination mit diesen Antikonvulsiva angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT führen kann.
AZOL-ANTIMYKOTIKA		
Ketoconazol* [#] 400 mg einmal täglich	Ketoconazol: erniedrigt (bis 66%) (Induktion von CYP3A durch die hohe Rilpivirindosis in der Studie) Rilpivirin: erhöht (bis 76%) (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Bei der empfohlenen Dosierung von 25 mg einmal täglich ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich, wenn EDURANT gleichzeitig mit Ketoconazol angewendet wird.
Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von EDURANT und Azol-Antimykotika kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Rilpivirin führen. (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
TUBERKULOSTATIKA		
Rifabutin* [#] 300 mg einmal täglich	Rifabutin: unverändert 25-O-Desacetyl-Rifabutin: unverändert Rilpivirin: erniedrigt (bis 49%) (Induktion der CYP3A-Enzyme)	EDURANT darf nicht in Kombination mit Rifabutin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT führt.

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der Wirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
Rifampicin* [#] 600 mg einmal täglich	Rifampicin: unverändert (C_{\min} nicht durchgeführt) 25-Desacetyl-Rifampicin: gleich bis leicht erniedrigt (AUC ↓ 9%, C_{\max} ↔, C_{\min} nicht durchgeführt) Rilpivirin: stark erniedrigt (bis 80%) (Induktion der CYP3A-Enzyme)	EDURANT darf nicht in Kombination mit Rifampicin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT führt.
Rifapentin	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion der CYP3A-Enzyme)	EDURANT darf nicht in Kombination mit Rifapentin angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT führt.
MAKROLID-ANTIBIOTIKA		
Clarithromycin Erythromycin Troleanomycin	Nicht untersucht. Es wird eine erhöhte Verfügbarkeit von Rilpivirin erwartet. (Inhibition der CYP3A-Enzyme)	Wenn möglich, sollten Alternativen, wie Azithromycin, in Betracht gezogen werden.
GLUKOKORTIKOIDE		
Dexamethason (systemisch, außer bei Anwendung einer Einzeldosis)	Nicht untersucht. Es werden dosisabhängig verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion der CYP3A-Enzyme)	EDURANT soll nicht in Kombination mit systemischem Dexamethason (ausgenommen ist eine Einzeldosis) angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT führen kann. Alternativen sollten in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Langzeitbehandlung.
PROTONENPUMPEN-INHIBITOREN		
Omeprazol* [#] 20 mg einmal täglich	Omeprazol: erniedrigt (bis 14%, C_{\min} nicht durchgeführt) Rilpivirin: erniedrigt (bis 40%) (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	EDURANT darf nicht in Kombination mit Protonenpumpenhemmern angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung wahrscheinlich zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT führt.
Lansoprazol Rabeprazol Pantoprazol Esomeprazol	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
H₂-REZEPTOR-ANTAGONISTEN		
Famotidin* [#] 40-mg-Einzeldosis, 12 Stunden vor Rilpivirin-Einnahme	Rilpivirin: gleich bis leicht erniedrigt (AUC ↓ 9%, C_{\max} ↔, C_{\min} nicht durchgeführt)	Die Kombination von EDURANT und H ₂ -Rezeptor-Antagonisten sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Nur H ₂ -Rezep-

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der Wirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
Famotidin* [#] 40-mg-Einzeldosis, 2 Stunden vor Rilpivirin- Einnahme	Rilpivirin: stark erniedrigt (bis 85%, C _{min} nicht durchgeführt) (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	tor-Antagonisten, die einmal täg- lich gegeben werden können, soll- ten angewendet werden. Es soll ein festes Dosierungs- schema eingehalten werden, bei dem der H ₂ -Rezeptor-Antagonist mindestens 12 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach EDURANT eingenommen wird.
Famotidin* [#] 40-mg-Einzeldosis, 4 Stunden nach Rilpivirin- Einnahme	Rilpivirin: erhöht (bis 21%, C _{min} nicht durchgeführt)	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nicht untersucht. (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	
ANTAZIDA		
Antazida (z. B. Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, Calciumcarbonat)	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (reduzierte Resorption durch einen pH-Anstieg im Magen)	Die Kombination von EDURANT und Antazida sollte mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Ant- azida sollten mindestens 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach EDURANT eingenommen werden.
NARKOTIKA		
Methadon* 60-100 mg einmal täglich, individuell angepasste Dosis	R(-) Methadon: erniedrigt (bis 22%) Rilpivirin: unverändert* * auf historischen Kontrollen basierend	Zu Beginn der gleichzeitigen An- wendung von Methadon und EDURANT sind keine Dosisan- passungen erforderlich. Eine ärzt- liche Überwachung ist empfohlen, da die Methadon-Erhaltungsthera- pie bei einigen Patienten angepasst werden muss.
ANTIARRHYTHMIKA		
Digoxin	Nicht untersucht. Es können erhöhte Plas- makonzentrationen von Digoxin auftreten. (Inhibition von intestinalem P-gp)	Es wird empfohlen, die Digoxin- spiegel zu überwachen.
ANTIKOAGULANTIEN		
Dabigatran	Nicht untersucht. Es werden erhöhte Plas- makonzentrationen von Dabigatran erwartet. (Inhibition von intestinalem P-gp)	Die Kombination von EDURANT und Dabigatran sollte mit Vorsicht angewendet werden.
ANTIDIABETIKA		
Metformin	Nicht untersucht. Es kann nicht ausge- schlossen werden, dass Rilpivirin zu einer erhöhten Exposition von Metformin führt. (Inhibition der aktiven renalen Sekretion von Metformin)	Eine sorgfältige Patientenüber- wachung ist angezeigt, wenn eine gleichzeitige Anwendung begon- nen oder beendet wird.

Arzneimittel entsprechend Behandlungsgebieten	Wechselwirkung Veränderung der Wirkung	Empfehlungen zur gleichzeitigen Anwendung
PFLANZLICHE PRODUKTE		
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nicht untersucht. Es werden signifikant verminderte Plasmakonzentrationen von Rilpivirin erwartet. (Induktion von CYP3A-Enzymen)	EDURANT darf nicht in Kombination mit Produkten, die Johanniskraut enthalten, angewendet werden, da eine gleichzeitige Anwendung zu einem Verlust der therapeutischen Wirkung von EDURANT führen kann.
ANALGETIKA		
Paracetamol* [#] 500-mg-Einzeldosis	Paracetamol: unverändert (C_{min} nicht durchgeführt) Rilpivirin: gleich bis erhöht (C_{min} ↑ 26%)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
ORALE KONTRAZEPTIVA		
Ethinylestradiol* 0,035 mg einmal täglich Norethisteron* 1 mg einmal täglich	Ethinylestradiol: gleich bis erhöht (C_{max} ↑ 17%) Norethisteron: unverändert Rilpivirin: unverändert* * auf historischen Kontrollen basierend	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
3-HYDROXY-3-METHYGLUTARYL-COENZYM A (HMG-CoA)-REDUKTASE-HEMMER		
Atorvastatin* [#] 40 mg einmal täglich	Atorvastatin: AUC ↔, C_{min} ↓ 15%, C_{max} ↑ 35% Rilpivirin: gleich bis erniedrigt (C_{max} ↓ 9%)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
PHOSPHODIESTERASE-TYP-5-(PDE-5)-HEMMER		
Sildenafil* [#] 50-mg-Einzeldosis	Sildenafil: unverändert (C_{min} nicht durchgeführt) Rilpivirin: unverändert	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Vardenafil Tadalafil	Nicht untersucht.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

* Die Wechselwirkung zwischen EDURANT und dem Arzneimittel wurde in einer klinischen Studie untersucht. Alle anderen aufgeführten Wechselwirkungen sind zu erwarten.

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

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Möglichkeit einer pharmakodynamischen Wechselwirkung zwischen Rilpivirin und Arzneimitteln, die das QTc-Intervall im EKG verlängern, vor. In einer Studie mit gesunden Probanden verlängerten supratherapeutische Dosen von Rilpivirin (75 mg einmal täglich und 300 mg einmal täglich) das QTc-Intervall im

EKG. EDURANT sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit einem Arzneimittel mit bekanntem Risiko für *Torsade de Pointes* angewendet wird.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und gut kontrollierten Studien zur Anwendung von EDURANT bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine Reproduktionstoxizität gesehen und EDURANT passierte nur in geringem Maße die Plazenta. Es ist nicht bekannt, ob eine plazentare Übertragung von EDURANT bei Schwangeren auftritt. Es zeigte sich keine Teratogenität von Rilpivirin bei Ratten und Kaninchen.

EDURANT sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer es ist dringend erforderlich.

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Sehr häufige Nebenwirkungen (betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten):

- Erhöhung der Transaminasen und Pankreasamylase
- Erhöhtes Gesamt- und LDL-Cholesterin
- Kopfschmerzen

- Übelkeit

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

- Absenkung von weißen Blutkörperchen, Hämoglobin und Thrombozyten
- verringerter Appetit
- Erhöhung von Triglyceriden, Lipase und Bilirubin
- Depressionen, depressive Verstimmung
- abnorme Träume, Schwierigkeiten beim Einschlafen, Schlafstörungen
- Schwindel, Schläfrigkeit
- Magenschmerzen, Erbrechen, abdominelle Beschwerden, Mundtrockenheit
- Hautausschlag
- Müdigkeit (Fatigue)

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

- Anzeichen und Symptome einer Entzündung oder Infektion (Immunreaktivierungssyndrom).

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Lipodystrophie

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

Immunreaktivierungssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerwiegender Immunschwäche kann zu Beginn der CART eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder von residualen opportunistischen Erregern verursachte Infektionen (Immunreaktivierungssyndrom) entstehen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EDURANT bei Kindern <18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Sonstige spezielle Patientengruppen

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

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

Überdosierung

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

Quellen: Fach- und Gebrauchsinformation Rilpivirin (1)

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

Bei Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR ergeben sich keine Anforderungen für das zu bewertende Arzneimittel (2).

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

Bei Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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

Vorgesehene Aktivitäten für jedes Sicherheitsrisiko sind in Tabelle 3-25 beschrieben.

Tabelle 3-25: Vorgesehene Maßnahmen für Sicherheitsrisiken

Risiken	Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten	Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken
Wichtige identifizierte Risiken:		
Entwicklung einer Medikamenten-Resistenz	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PSUR - Überwachung durch nationale und internationale Kooperationsprogramme - Leichtverständlicher Fragebogen für Post-Marketing-Fälle - Nachbeobachtung bei Entwicklung einer Arzneimittelresistenz bei Therapieversagern gegenüber TMC278, die an den Studien TMC278-C204, TMC278- TiDP6-C209/C215 und der Folgestudie TMC278-TiDP6-C222 teilnehmen - Nachbeobachtung der Zweitlinienbehandlung bei Therapieversagern gegenüber TMC278, die an den Beobachtungsphasen der Studien TMC278-TiDP6-C209/C215 teilnehmen - Nachbeobachtung bei Resistenzentwicklung in pädiatrischen Therapieversagern, die an den Studien TMC278-TiDP38-C213/C220 teilnehmen - Studie zum Arzneimittelgebrauch - Nachbeobachtung bei Resistenzentwicklung bei Patienten, die im Rahmen der Studie TMC278HIV4001 und den von Gilead gesponsorten Studien GSUS-264-0106 und GS-US-264-0111 von einer anderen Therapie zu TMC278 wechseln - Experimente, um das Auftreten einer Resistenz nach In-vitro-Selektion mit TMC278 in Kombination mit Zidovudin und Abacavir zu untersuchen 	Das Auftreten von Resistenzen (Mutationen) und die Auswirkungen von einer Resistenz zu Behandlungsbeginn auf die virologische Wirkung wird in der Fachinformation diskutiert (Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften), und es ist angegeben, dass die Anwendung von TMC278 anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden soll.
Wichtige potentielle Risiken:		
Verlängerung des QT-Intervalls	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diskutiert in einem separaten 	In der Fachinformation (Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und

Risiken	Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten	Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken
	<p>Abschnitt des PSUR</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teilnahme am HAART Überwachungskomitee - Langzeitnachbeobachtung von Erwachsenen, die an den Studien TMC278-C204 und TMC278-TiDP6-C209/C215 teilnehmen - Sammlung von Sicherheitsdaten in den Kinderstudien TMC278-TiDP38-C213/C220 - Nicht-klinische <i>Metabolite-Profiling</i>-Studie TMC278/FK10104 	<p>4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) ist angegeben, dass nur wenig Information über die Möglichkeiten einer pharmakodynamischen Wechselwirkung zwischen TMC278 und anderen Arzneimitteln, die das QTc-Intervall im EKG verlängern, verfügbar ist, und dass bei suprathérapeutischen Dosen von TMC278 eine QT-Verlängerung beobachtet wurde. TMC278 sollte bei gleichzeitiger Gabe eines Arzneimittels mit bekanntem Risiko für <i>Torsade de Pointes</i> mit Vorsicht angewendet werden.</p> <p>Die Fachinformation (Abschnitt 4.9 Überdosierung) gibt an, dass die Behandlung einer Überdosierung ebenfalls die Kontrolle der Vitalzeichen und des EKG (QT-Intervall) beinhalten soll.</p>
Lebertoxizität	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PSUR - Teilnahme am HAART Überwachungskomitee - Langzeitnachbeobachtung von Erwachsenen, die an den Studien TMC278-C204, TMC278-TiDP6-C209/C215 und der Folgestudie TMC278-TiDP6-C222 teilnehmen - Sammlung von Sicherheitsdaten in den Kinderstudien TMC278-TiDP38-C213/C220 	<p>Erhöhte Transaminasen sind als Nebenwirkung in der Fachinformation (Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen) aufgeführt. Zusätzlich gibt es einen Abschnitt über Patienten mit gleichzeitiger Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Virusinfektion, um widerzuspiegeln, dass erhöhte Leberenzyme bei koinfizierten Patienten festgestellt wurden.</p>
Schwere Hautreaktionen	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PSUR - Langzeitnachbeobachtung von Erwachsenen, die an den Studien TMC278-C204, TMC278-TiDP6-C209/C215 und der Folgestudie TMC278-TiDP6-C222 teilnehmen - Sammlung von Sicherheitsdaten in den Kinderstudien TMC278-TiDP38-C213/C220 	<p>Hautausschlag ist als Nebenwirkung in der Fachinformation aufgeführt (Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).</p>
Depression	<p>Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PSUR - Langzeitnachbeobachtung von 	<p>Depression ist als Nebenwirkung in der Fachinformation aufgeführt (Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen).</p>

Risiken	Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten	Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken
	Erwachsenen, die an den Studien TMC278-C204, TMC278-TiDP6-C209/C215 und der Folgestudie TMC278-TiDP6-C222 teilnehmen - Sammlung von Sicherheitsdaten in den Kinderstudien TMC278-TiDP38-C213/C220	
Lipodystrophie	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen - Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PSUR - Teilnahme am HAART Überwachungskomitee - Teilstudie der Studien TMC278-TiDP6-C209/C215 (<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i> Teilstudien) - Langzeitnachbeobachtung von Erwachsenen, die an den Studien TMC278-C204, TMC278-TiDP6-C209/C215 und der Folgestudie TMC278-TiDP6-C222 teilnehmen - Sammlung von Sicherheitsdaten in den Kinderstudien TMC278-TiDP38-C213/C220	Die Fachinformation (Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) enthält einen Abschnitt zur Fettumverteilung im Zusammenhang mit einer CART bei HIV-infizierten Patienten.
Überdosierung	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen - Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PSUR	Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung enthält klare Anweisungen zum Dosierungsregime und Abschnitt 4.9 enthält Informationen zu allgemeinen unterstützenden Maßnahmen, die im Falle einer Überdosierung getroffen werden können und eine Überwachung der Vitalzeichen und des EKG (QT-Intervall) sowie eine Beobachtung des Allgemeinbefundes des Patienten beinhalten.
Anwendung außerhalb der Zulassung (bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten)	- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen - Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PSUR - Klinische Studien TMC278-TiDP38-C213 mit HIV-1 infizierten Jugendlichen (≥ 12 bis < 18 Jahre), die zuvor keine ART erhalten haben und TMC278-TiDP38-C220 mit HIV-1 infizierten Kindern unter 12 Jahren, die zuvor keine ART erhalten haben - Studie zum Arzneimittelgebrauch - Studie zum Arzneimittelgebrauch	Informationen für medizinische Fachkreise und Patienten zum korrekten Gebrauch von TMC278 sind in der vorgeschlagenen Fachinformation und Packungsbeilage enthalten (Abschnitte 4.1 Anwendungsgebiete und 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) und zielen auf die Minimierung von Anwendung außerhalb der Zulassung bei Patientengruppen für die Sicherheit und Effektivität nicht belegt sind, sowie Patientengruppen mit einem höheren Risiko des Therapieversagens ab.
Blutgerinnungsstörungen	- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen	Die Fachinformation enthält keine Informationen zu Blutgerinnungsstörungen.

Risiken	Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten	Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken
	- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PSUR	
Wichtige noch ausstehende Informationen:		
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (jünger als 18 Jahre)	- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen - Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PSUR - Klinische Studien TMC278-TiDP38-C213 mit HIV-1 infizierten Jugendlichen (≥ 12 bis < 18 Jahre), die zuvor keine ART erhalten haben und TMC278-TiDP38-C220 mit HIV-1 infizierten Kindern unter 12 Jahren, die zuvor keine ART erhalten haben	In der Fachinformation (Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) ist angegeben, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von TMC278 bei Kindern < 18 Jahren bisher noch nicht erwiesen ist. Es liegen keine Daten vor.
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen - Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PSUR Teilnahme am amerikanischen Schwangerschaftsregister, in dem in-utero-Exposition nach der Zulassung erfasst wird. Das Register wird alle 6 Monate einen Bericht generieren, der in den PSURs diskutiert wird. Rilpivirine Women's Cohort Study (TMC278HIC4001)	In der Fachinformation (Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) ist angegeben, dass TMC278 während der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollte, außer es ist dringend erforderlich, und dass Mütter dazu angehalten werden sollten, nicht zu stillen, wenn sie TMC278 einnehmen.
Anwendung bei älteren Patienten (65 Jahre und älter)	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen - Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PSUR	In der Fachinformation (Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) ist angegeben, dass bei älteren Patienten keine Dosisanpassung von TMC278 erforderlich ist; es sollte jedoch bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.
Anwendung bei schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C)	Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen - Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PSUR	In der Fachinformation (Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) ist angegeben, dass bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A oder B) keine Dosisanpassung von TMC278 erforderlich ist. TMC278 sollte bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. TMC278 wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht untersucht und wird deshalb für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.
Patienten mit $eGFR_{creat} < 50$ ml/min/1.73 m ²	- Routinemäßige Pharmakovigilanzmaßnahmen	In der Fachinformation (Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) ist angegeben, dass bei Patienten mit leichter oder

Risiken	Vorgesehene Pharmakovigilanz Aktivitäten	Vorgesehene Aktivitäten zur Verringerung der Risiken
	- Diskutiert in einem separaten Abschnitt des PSUR	mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten vor. TMC278 sollte bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder Nierenerkrankungen im Endstadium mit Vorsicht angewendet werden. Bei einer Anwendung in Kombination mit einem starken CYP3A-Inhibitor sollte der Nutzen das Risiko überwiegen.
Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen	- Routinemäßige Pharmakovigilanz-maßnahmen - Fortlaufende Auswertung von laufenden und geplanten Wechselwirkungsstudien von TMC278 in Kombination mit Raltegravir, Rifabutin, und Digoxin.	Die Fachformation (Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen) listet Medikamente auf, welche nicht mit TMC278 verabreicht werden dürfen. Die Fachinformation (Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) listet Wirkstoffe auf, deren Verwendung mit TMC278 kontraindiziert ist, mit Vorsicht erfolgen soll, vermieden oder speziell überwacht werden muss und enthält eine tabellarische Zusammenfassung von bekannten und möglichen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen zusammen mit Dosierungsvorschlägen und/oder klinischen Erläuterungen.

Quelle: (1, 3)

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

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

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation, dem EPAR, dem *Risk-Management-Plan* und den deutsch-österreichischen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion entnommen.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Janssen-Cilag International NV. SmPC Edurant (Rilpivirin). 2011.
- (2) European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Edurant. Procedure No. EMEA/H/C/002264. 2011.
- (3) Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development L, Global Medical Safety,. European Union Risk Management Plan (EU-RMP): TMC278 (rilpivirine). 2011;EDMS-ERI-9589748:2.0(01 August 2011).
- (4) Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, konsentrierte Version vom 4.3.2010. 2010.