

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

Dolutegravir (Tivicay®)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 3 A

*Antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung
von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus
(HIV-1) bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12
Jahren.*

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	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	33
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
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.....	56
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	92
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Patientensubpopulationen für Dolutegravir und deren zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
Tabelle 3-2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation von 1994 zur Einteilung der HIV-Erkrankung bei Kindern <13 Jahre	14
Tabelle 3-3: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1994 bei Kindern von 6 bis 12 Jahren.....	15
Tabelle 3-4: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation von 1993 zur Einteilung der HIV-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥13 Jahre).....	17
Tabelle 3-5: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993 bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥13 Jahre)	18
Tabelle 3-6: In Deutschland zugelassene antiretrovirale Wirkstoffe für die nicht-vorbehandelte Population <12 Jahren unter Angabe der spezifischen Altersbeschränkungen	21
Tabelle 3-7: Vorteile von Dolutegravir gegenüber den bisherigen Substanzklassen in der antiretroviralen Therapie	27
Tabelle 3-8: Abfrageparameter für die Datenbank SurvStat@RKI 2.0 (¹⁰³ RKI, 2016).....	29
Tabelle 3-9: Abfrageergebnisse- HIV-Neudiagnosen seit 2004 und Schätzung der Prävalenz für Kinder im Alter von ≥6 bis <12 Jahren im Jahr 2016	30
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-13: Dosierungsempfehlung Dolutegravir für Kinder.....	48
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
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.....	57
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	66
Tabelle 3-19: 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).....	67

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)..... 69

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung 93

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: natürlicher Verlauf der HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie	12
Abbildung 3-2: Replikationszyklus von HIV mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen.....	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase
ART	Antiretrovirale Therapie
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK Preis)
BCRP-Transporter	Breast Cancer Resistant Protein Transporter
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Cl _{Kr}	Kreatinin-Clearance
CMV	Zytomegalie-Virus
CPK	Kreatin-Phosphokinase (Creatine phosphokinase)
CYP	Cytochrom P450
DAIDS	Devision of AIDS
DDD	Defined Daily Dose
DNA	deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DNDi	Drugs for Neglected Diseases Initiative
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EE	Ethinylestradiol
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FPV	Fosamprenavir
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis B Virus
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humane Immundefizienz-Virus

HPTN	HIV Prevention Trials Network
HSR	Hypersensitivitätsreaktion
INI	Integrase-Inhibitor
IRIS	Immun-Rekonstitutions-Syndrom
IU	International Unit
kg	Kilogramm
LAS	Persistierende generalisierte Lymphadenopathie
LIP	Lymphoide interstitielle Pneumonie
LPV	Lopinavir
MATE	Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter
mg	Milligramm
NGMN	Norelgestromin
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OAT	Transporter organischer Anionen (organic anion transporter)
OCT	Transporter organischer Kationen (organic cation transporter)
OHL	Orale Haarleukoplakie
PAAD	Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS
Pgp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RTV	Ritonavir
SGB	Sozialgesetzbuch
TPV	Tipranavir
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
ULN	Obere Normbereichsgrenze (upper limit of normal)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tabelle 3-1: Patientensubpopulationen für Dolutegravir und deren zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Nicht-vorbehandelte HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren)	Eine antiretrovirale Therapie aus: <ul style="list-style-type: none"> • 2 NRTI (Abacavir oder Lamivudin oder Emtricitabin oder Zidovudin) und einem NNRTI (Efavirenz oder Nevirapin) <u>oder</u> einem Protease-Inhibitor (Lopinavir oder Atazanavir oder Darunavir, jeweils in Kombination mit Ritonavir).
Vorbehandelte HIV-1 infizierte Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren	Eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

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).

Am 28. November 2016 hat ein Beratungsgespräch stattgefunden (Beratungsanforderung 2016-B-133). In dem Gespräch wurde durch den G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, die in Tabelle 3-1 zusammengestellt ist. Diese Festlegung kann der Niederschrift zum o.g. Beratungsgespräch entnommen werden (¹G-BA, 2016).

Analog zu der Vorgehensweise der EMA, sollten auch bei der Bewertung des Zusatznutzens für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren die Ergebnisse der relevanten Phase III-Studien sowohl für nicht-vorbehandelte als auch für vorbehandelte Erwachsene berücksichtigt werden. Dieser Evidenztransfer wird im Modul 4 ausführlich dargestellt und begründet.

Der Zusatznutzen von Dolutegravir bei Jugendlichen und Erwachsenen ≥ 12 Jahre ist nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung, da er bereits mit dem Beschluss vom 07.08.2014 bewertet wurde.

Bei dem im vorliegenden Dossier zu bewertenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine Erweiterung des ursprünglichen Anwendungsgebietes bezüglich des Alters der Zielpopulation (von ≥ 12 Jahre auf ≥ 6 Jahre).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Außer der zitierten Niederschrift zu den Beratungsgespräch mit dem G-BA vom 28.11.2016 (¹G-BA, 2016), und den im Beratungsantrag bereits verwendeten Quellen, sowie Aussagen aus der Nutzenbewertung von Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) (²G-BA, 2016), wurden keine weiteren Quellen herangezogen. Alle Dokumente sind im fachlichen Kontext bekannt und frei zugänglich.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

Referenzliste

1. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-133 - Dolutegravir zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). 2016 28.11.2016. Report No.

2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) 2016 13.02.2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/212/#tab/beschluesse>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

Ursache und Pathophysiologie der HIV-Infektion

Das HI-Virus wurde erstmals 1983 beschrieben (¹Barre-Sinoussi, et al., 1983;²Gallo, et al., 1983). Es gehört zur Klasse der Lentiviren. Dies sind Retroviren, die mittels reverser Transkriptase die virale RNA direkt in die menschliche DNA einbringen und als ein Teil der DNA viele Kopien der viralen Erbinformation hervorbringen. Für die Replikation macht sich das HI-Virus Zellen mit einem CD4-Rezeptor zunutze (sog. CD4-Zellen). CD4 befindet sich auf der Oberfläche von ca. 60% aller T-Lymphozyten, von T-Zellvorläuferzellen im Knochenmark und im Thymus, auf Monozyten und Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des Zentralnervensystem (ZNS) (³Hoffmann, et al., 2016, Seite 26). Das HI-Virus zielt somit überwiegend auf Zellen ab, die von großer Bedeutung für die Aktivierung und Organisation des Immunsystems bei der Abwehr von Infektionen sind.

Die Übertragung der HIV-1 Infektion bei Kindern erfolgt überwiegend vertikal durch die Mutter (in utero, peri- oder intrapartal, postnatal beim Stillen), seltener horizontal z.B. durch Transfusionen oder sexuellen Missbrauch (³Hoffmann, et al., 2016, Seite 523).

Verlauf der HIV-Infektion

Da die Krankheitsprogression in Abhängigkeit von der CD4-Zellzahl bei HIV-infizierten Kindern ≥ 5 Jahren – und somit auch bei Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren - mit der Krankheitsprogression bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vergleichbar ist, wird im Folgenden der Verlauf bei Erwachsenen dargestellt (⁴DAIG, et al., 2013;⁵Dunn, et al., 2008).

Die folgende Abbildung zeigt den natürlichen, d.h. unbehandelten, Verlauf der HIV-Infektion. Dieser beginnt mit einer akuten Phase nach der Erstinfektion. In dieser Phase setzt

bei den Patienten das sogenannte akute retrovirale Syndrom ein, das meist innerhalb von vier Wochen wieder abklingt. Das akute retrovirale Syndrom äußert sich u.a. durch Leitsymptome wie Lymphknotenschwellung, Fieber, makulopapulöses Exanthem und Myalgien. Die Ausprägung ist dabei unspezifisch und variabel, sodass die HIV-Diagnose kaum ohne einen konkreten Verdacht gestellt wird. Laboruntersuchungen zeigen einen schnellen Anstieg der Viruslast bei gleichzeitigem Absinken der CD4-Zellzahl. Nach einigen Monaten normalisieren sich diese Werte wieder, wenngleich nicht ganz auf ihrem Ausgangsniveau vor der Infektion. Gleichzeitig geht auch die Symptomatik wieder zurück.

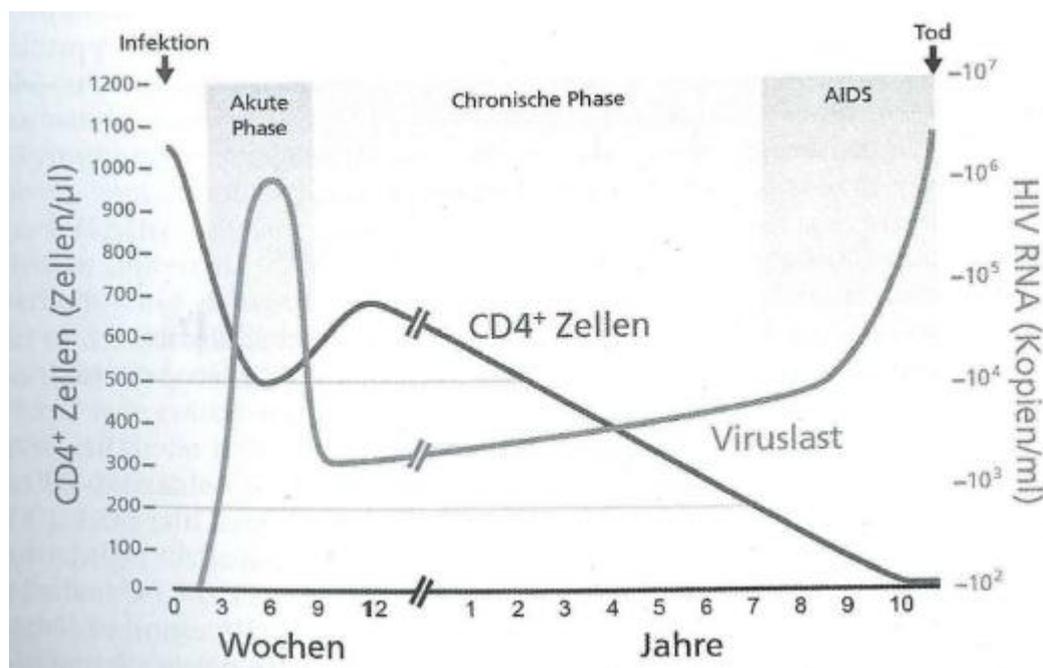


Abbildung 3-1: natürlicher Verlauf der HIV-Infektion ohne antiretrovirale Therapie (³Hoffmann, et al., 2016)

An die akute Phase schließt sich die chronische Phase an, die sich in der Regel über mehrere Jahre erstreckt, während derer der Patient zunächst meist frei von Symptomen ist, sich das Virus aber weiterhin vermehrt. Es kommt zu einem kontinuierlichen Anstieg der Viruslast und zu einer Abnahme der CD4-Zellzahl. Durch die Abnahme der Immunfunktion kommt es im Laufe der Zeit zu unspezifischen Krankheitssymptomen wie z.B. Soor oder Herpes Zoster.

Ohne medikamentöse - genauer antiretrovirale Behandlung - folgt anschließend mit dem Auftreten sog. AIDS definierender Erkrankungen ein schleichender Übergang in das AIDS-Stadium. In diesem Stadium erleidet der Patient schwere Immundefekte, die unbehandelt zum Tod führen. Zwischen der Erstinfektion und dem Auftreten von AIDS vergehen ohne antiretrovirale Behandlung im Median ca. 8-10 Jahre (³Hoffmann, et al., 2016).

Klassifikation und Stadieneinteilung der HIV-Infektion

Eine nachgewiesene HIV-Infektion bei Kindern im Alter von unter 13 Jahren wird gemäß dem aktuell gültigen Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Klassifikationssystem eingeteilt in die klinischen Kategorien N/A/B/C (Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3) und die immunologischen Kategorien 1/2/3 basierend auf der CD4-Zellzahl (Tabelle 3-4) (⁶CDC, 1994, Table 2) Der Schweregrad der Erkrankung wird gemäß klinischer Symptomatik und CD4-Zellzahl (Tabelle 3-5) in eines von 9 Stadien eingeteilt.

Dabei ist zu beachten, dass ein Patient bei einem Fortschreiten der Erkrankung zwar hochgestuft werden kann, eine Rückstufung aufgrund einer Verbesserung des klinischen oder immunologischen Status jedoch nicht möglich ist. Somit wird durch die Klassifizierung jeweils der jemals schlechteste Zustand eines Patienten angegeben.

Tabelle 3-2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation von 1994 zur Einteilung der HIV-Erkrankung bei Kindern <13 Jahre

Kategorie N:	Asymptomatisch <ul style="list-style-type: none"> Keine Symptome Nur ein Symptom aus Kategorie A
Kategorie A:	Leichte Symptome Zwei oder mehrere Krankheitssymptome aus Kategorie A, jedoch keine aus B oder C <ul style="list-style-type: none"> Lymphadenopathie ($\geq 0,5$ cm an mehr als 2 Lymphknotenstationen; bilateral = 1 Lymphknotenstation) Hepatomegalie Splenomegalie Dermatitis Parotitis Rezidivierende/persistierende Infektionen der oberen Luftwege, Sinusitis, Otitis media
Kategorie B:	Mäßige Symptome Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie A oder C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind. Hierzu zählen: <ul style="list-style-type: none"> Anämie, Neutropenie oder Thrombopenie ≥ 30 Tage Bakterielle Meningitis, Pneumonie oder Sepsis (einzelne Episode) Kandidose, oropharyngeal (Soor), persistierend (> 2 Monate) bei Kindern im Alter von > 6 Monaten Kardiomyopathie Cytomegalievirus (CMV)-Infektion mit Beginn vor dem 1. Lebensmonat Diarrhö, rezidivierend oder chronisch Hepatitis Herpes simplex-Stomatitis, rezidivierend ($> 2x/Jahr$) Herpes simplex-Bronchitis, -Pneumonitis oder -Ösophagitis mit Beginn vor dem 1. Lebensmonat Herpes zoster (Gürtelrose) mit mindestens 2 separaten Episoden oder mehr als einem Dermatom Leiomyosarkom Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP, gilt weiterhin als AIDS-definierende Erkrankung) oder pulmonaler lymphoider Hyperplasie-Komplex Nephropathie Nokardiose Fieber (> 1 Monat) Toxoplasmose mit Beginn vor dem 1. Lebensmonat Varizellen, disseminiert (Windpocken-Komplikationen)
Kategorie C:	Schwere Symptome AIDS definierende Erkrankungen, z. B. <ul style="list-style-type: none"> Schwerwiegende bakterielle Infektionen, mehrere oder rezidivierende, aus: Septikämie, Pneumonie, Meningitis, Knochen- oder Gelenkinfektion, Abszess eines

	<p>inneren Organs oder einer Körperhöhle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kandidose, ösophageal oder pulmonal (Bronchien, Trachea, Lunge) • Kokzidioidomykose, disseminiert • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose oder Isosporiasis mit >1 Monat bestehender Diarrhö • CMV-Erkrankung mit Symptombeginn nach dem 1. Lebensmonat (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • Enzephalopathie, HIV-bedingt • Herpes simplex-Infektion: chronische Ulzera (>1 Monat bestehend) oder Bronchitis, Pneumonitis, Ösophagitis) nach dem 1. Lebensmonat • Histoplasmose, disseminiert • Kaposi-Sarkom • Lymphom, primär zerebral • Lymphom, Burkitt, immunoblastisches oder großzelliges B-Zell-Lymphom oder unbekannter immunologischer Phänotyp • Mycobacterium tuberculosis, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert • Mycobacterium avium complex oder M. kansasii • Pneumocystis carinii-Pneumonie • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Toxoplasmose des Gehirns mit Beginn nach dem 1. Lebensmonat • Wasting-Syndrom, HIV-bedingt
--	---

Quelle: (⁶CDC, 1994, Table B2)

Tabelle 3-3: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1994 bei Kindern von 6 bis 12 Jahren

Klinik*	Asymptomatisch*	Leichte Symptome	Mäßige Symptome	Schwere Symptome
Immunologische Kategorien (CD4-Zellzahl)				
1: Kein Nachweis einer Suppression ≥500/μl	N1	A1	B1	C1
2: Nachweis einer moderaten Suppression 200-499/ μl	N2	A2	B2	C2
3: Schwere Suppression <200/ μl	N3	A3	B3	C3

* Einteilung der klinischen Kategorien gemäß Tabelle 3-2;

Quelle: modifiziert nach (⁶CDC, 1994, Table B2)

Die CDC-Klassifikation für HIV-Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 13 Jahre) aus dem Jahr 1993 (⁷CDC, 1992) kategorisiert diese Patienten ebenfalls auf der Basis von klinischer Symptomatik (Kategorien A/B/C/D, Tabelle 3-4 und Tabelle 3-5) und CD4-Zellzahl (Kategorien 1/2/3, Tabelle 3-5) und teilt nach dem Schweregrad der Erkrankung in eines von 9 Stadien ein.

Tabelle 3-4: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation von 1993 zur Einteilung der HIV-Erkrankung bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 13 Jahre)

Kategorie A:	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatische HIV-Infektion • Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion • Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
Kategorie B:	<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 Dermatom • Idiopathische thrombozytopenie Purpura • Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5°C oder ein > Monat bestehende Diarrhoe • Listeriose • Orale Haarleukoplakie (OHL) • Oropharyngeale Candidose • Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist • Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ • Periphere Neuropathie
Kategorie C:	<p>AIDS-definierende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal • CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Virusverlust) • Enzephalopathie, HIV-bedingt • Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (>1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis) • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Isosporiasis, chronisch, intestinal, >1 Monat bestehend • Kaposi-Sarkom • Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, >1 Monat bestehend • Lymphom, Burkitt • Lymphom, immunoblastisches • Lymphom, 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)

	<ul style="list-style-type: none"> • Progressive multifokale Leukoencephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting-Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv
--	--

(⁷CDC, 1992)

Tabelle 3-5: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993 bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 13 Jahre)

Immunologische Kategorien (CD4-Zellzahl)	Klinik*	Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	Symptomatisch aber nicht A oder C	AIDS-Erkrankung
1: Kein Nachweis einer Suppression $\geq 500/\mu\text{l}$		A1	B1	C1
2: Nachweis einer moderaten Suppression 200-499/ μl		A2	B2	C2
3: Schwere Suppression <200/ μl		A3	B3	C3

* Einteilung der klinischen Kategorien gemäß Tabelle 3-4;

Quelle: modifiziert nach (⁷CDC, 1992)

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede:

Mit zunehmendem Alter sowie sinkender CD4-Zellzahl steigt das Progressionsrisiko der Erkrankung, insbesondere des Übergangs in das Stadium AIDS (⁸Swanson, et al., 1994;⁹Fischl, et al., 1989;¹⁰Lepri, et al., 1998). Untersuchungen zeigen, dass ein höheres Alter zum einen mit raschem Absinken der CD4-Zellzahl, zum anderen mit einer Zunahme der Virusreplikation assoziiert ist (¹¹Rosenberg, et al., 1994;¹²Pezzotti, et al., 1996). Auch das Vorliegen eines etwaig erhöhten kardiovaskulären Risikos (z.B. >20% Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Risikos in den nächsten 10 Jahren) sollte bei der Therapiewahl berücksichtigt werden (¹³DAIG, et al., 2015).

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Charakteristika der HIV-Infektion gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass Frauen insbesondere im Zeitraum kurz nach Serokonversion einen höheren Level an Viruslast aufweisen als Männer (¹⁴Sterling, et al., 1999;¹⁵Napravnik, et al., 2002;¹⁶Donnelly, et al., 2005). Die Progressionsraten in das AIDS-Stadium sind jedoch ähnlich für Männer und Frauen (¹⁷Sterling, et al., 2001). Die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien (¹³DAIG, et al., 2015) unterscheiden in ihren

Therapieempfehlungen nicht zwischen den Geschlechtern. Dem Ansatz folgte auch der G-BA in seinem Beschluss zu Rilpivirin, nachdem „vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint“ (¹⁸G-BA, 2016).

Bei unbehandelten Kindern, die überwiegend (95%) durch die Mutter infiziert wurden, steigt die Viruslast oft bis über 1.000.000 Kopien/ml an und sinkt anschließend langsam über 4-5 Jahre wieder ab (³Hoffmann, et al., 2016). Ab einem Alter von 5 Jahren fallen das Mortalitätsrisiko und die Krankheitsprogression auf Raten, die mit denen von jungen Erwachsenen vergleichbar sind (⁵Dunn, et al., 2008; ¹⁹Duong, et al., 2008).

Behandlung:

Zur Behandlung von HIV stehen verschiedene Substanzen einer antiretroviralen Therapie (ART) zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus unterscheiden und als Kombinationstherapien eingesetzt werden. Das Ziel der ART ist es „durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu vermindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen und die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren“ (²⁰OARAC, 2016). Der Einsatz einer ART erfolgt lebenslang und sollte ohne Unterbrechungen erfolgen. Die Wahl der jeweiligen Substanzen einer ART orientiert sich u.a. am bisherigen Krankheitsverlauf, der Lebenssituation, eventuellen Begleitinfektionen und –Morbiditäten sowie der Verträglichkeit der Medikamente.

Die folgende Abbildung zeigt den Replikationszyklus des HI-Virus mit den verschiedenen Ansatzpunkten der ART-Substanzen. Sogenannte Entry-Inhibitoren setzen bei der Bindung oder der Fusion des Virus an der Wirtszelle an (1 in der Grafik). Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI bzw. NNRTI) hemmen die reverse Transkription, bei der die virale RNA in DNA umgeschrieben wird (2). Integrase-Inhibitoren greifen in den Prozess ein, bei dem die provirale DNA in das Genom der Wirtszelle eingebaut wird (3), während Protease-Inhibitoren die proteolytische Aufspaltung, die Voraussetzung für die sog. Ausknospung neuer Viruspartikel sind, hemmen und somit ein Freisetzen und Heranreifen von neuen infektiösen HI-Viren unterdrücken (4). Außerdem wird aktuell an der Entwicklung verschiedener Maturations-Inhibitoren geforscht, die erst spät in die Phase der Reifung neuer HI-Viren nach deren Freisetzung eingreifen (5).

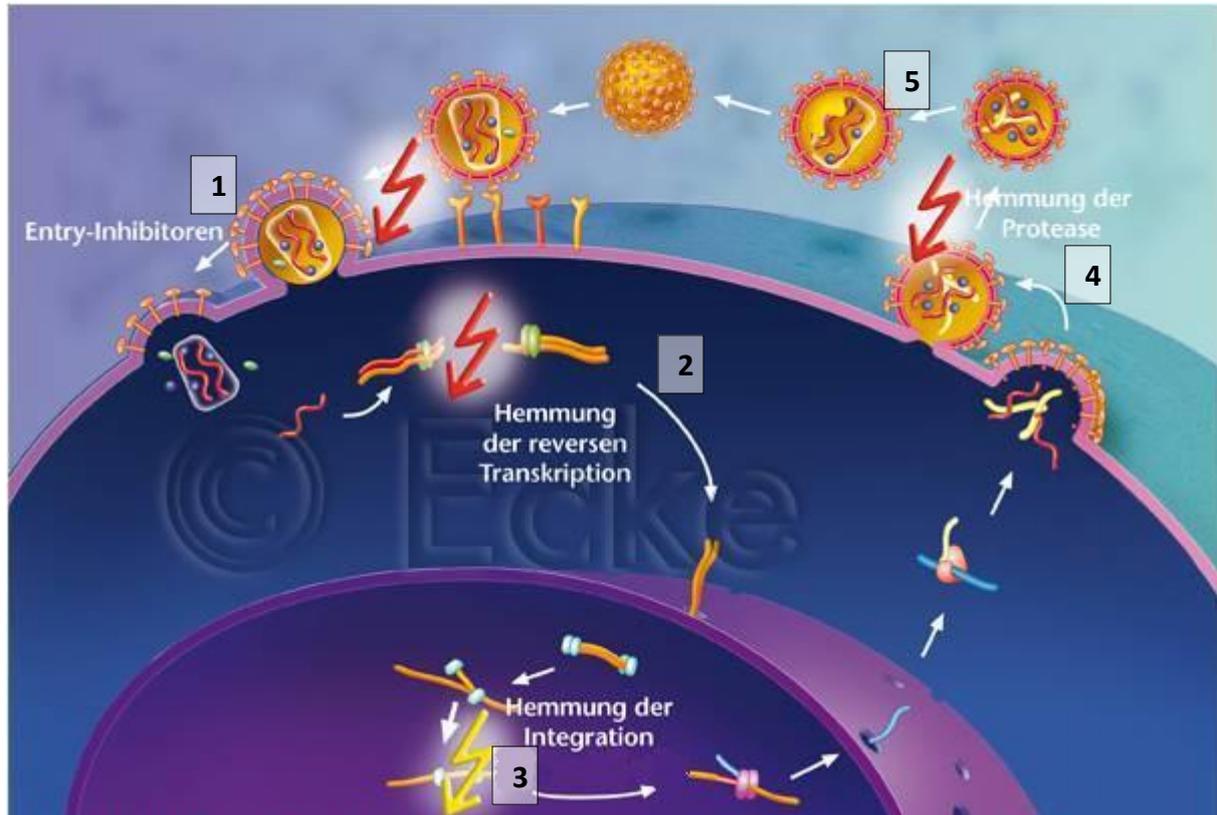


Abbildung 3-2: Replikationszyklus von HIV mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen
(²¹modifiziert nach naturstudiendesign, 2017)

In Deutschland steht für die Behandlung von HIV-infizierten Patienten grundsätzlich eine Reihe von verschiedenen Wirkstoffen aus verschiedenen Substanzklassen zur Verfügung. Diese Auswahl ist jedoch stark eingeschränkt, was die Behandlung von Kindern betrifft. Für die Alterskohorte von ≥ 6 bis < 12 Jahren beschränkt sie sich auf folgende Substanzen:

Tabelle 3-6: In Deutschland zugelassene antiretrovirale Wirkstoffe für die nicht-vorbehandelte Population <12 Jahren unter Angabe der spezifischen Altersbeschränkungen

Wirkstoffklasse	Wirkstoffen	Altersbeschränkungen
Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI)	Abacavir	3 Monate bis <18 Jahre
	Lamivudin	3 Monate bis <18 Jahre
	Tenofoviridisoproxil	2 Jahre bis <18 Jahre
	Emtricitabin	4 Monate bis <18 Jahre
	Didanosin	3 Monate bis <18 Jahre
	Stavudin	Geburt bis <18 Jahre
	Zidovudin	Geburt bis <18 Jahre
Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Efavirenz	3 Monate bis <18 Jahre
	Nevirapin	Geburt bis <18 Jahre
	Etravirine	6 Jahre bis <18 Jahre
Protease-Inhibitoren (PI)	Atazanavir	3 Monate bis <18 Jahre
	Darunavir	3 Jahre bis <18 Jahre
	Fosamprenavir	6 Jahre bis <18 Jahre
	Lopinavir	2 Jahre bis <18 Jahre
	Tipranavir	2 Jahre bis <18 Jahre
Integrase-Inhibitoren (INI)	Raltegravir	4 Wochen bis <18 Jahre
	Dolutegravir	6 Jahre bis <18 Jahre
Fusions-Inhibitoren	Enfuvirtid	6 Jahre bis <18 Jahre

(²²Abbvie Ltd., 2016;²³Abbvie Ltd., 2016;²⁴Abbvie Ltd., 2016;²⁵Abbvie Ltd., 2016;²⁶Abbvie Ltd., 2016;²⁷Boehringer Ingelheim International GmbH, 2016;²⁸Boehringer Ingelheim International GmbH, 2016;²⁹Boehringer Ingelheim International GmbH, 2016;³⁰BMS, 2016;³¹BMS, 2016;³²BMS, 2016;³³BMS, 2016;³⁴BMS, 2016;³⁵Gilead Sciences Intl Ltd, 2016;³⁶Gilead Sciences Intl Ltd, 2016;³⁷Gilead Sciences Intl Ltd, 2016;³⁸Gilead Sciences Intl Ltd, 2016;³⁹Janssen-Cilag International NV, 2016;⁴⁰Janssen-Cilag International NV, 2016;⁴¹Janssen-Cilag International NV, 2016;⁴²Janssen-Cilag International NV, 2016;⁴³MSD, 2014;⁴⁴MSD, 2014;⁴⁵Roche Registration Limited, 2015;⁴⁶ViiV, 2016;⁴⁷ViiV, 2016;⁴⁸ViiV, 2016;⁴⁹ViiV, 2016;⁵⁰ViiV, 2017)

Derzeit stehen keine Single-Tablet-Regime für HIV-infizierte Kinder unter 12 Jahren zur Verfügung.

Charakterisierung der Zielpopulation

Aufgrund der aktuellen Zulassungserweiterung von Dolutegravir kommen jetzt als Zielpopulation für eine antiretrovirale Therapie mit Dolutegravir auch HIV-infizierte Kinder von ≥ 6 bis <12 Jahren in Frage, für die eine ART indiziert ist. Dolutegravir ist im jeweiligen Altersbereich sowohl für die Initialtherapie als auch für die Behandlung von bereits ART-vorbehandelten Patienten, zugelassen.

Die aktuellen WHO Leitlinien aus dem Jahr 2016 (⁵¹WHO, 2016) haben ihre Empfehlung zum Beginn einer ART auf sämtliche Populationen und Altersgruppen ausgeweitet, so dass

nun auch für HIV-infizierte Kinder und Jugendliche von ≥ 6 bis < 12 Jahren eine Indikation zur Therapie besteht, unabhängig vom klinischen Stadium, der Viruslast oder der CD4-Zellzahl. Die deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2013 (⁴DAIG, et al., 2013) ist diesbezüglich noch nicht aktualisiert.

Hintergrund dieser wesentlichen Änderung der WHO Leitlinien Ende 2015 war die zunehmende Beweislage aus klinischen Studienergebnissen und Kohortenanalysen dass der Beginn einer ART bei einer CD4-Zellzahl $> 500/\mu\text{l}$, auch bei Fehlen anderer Therapieindikationen, zu weniger häufiger und weniger schwerer HIV-Morbidität führt. Die Hauptstudien, die den Vorteil einer frühen ART zeigen, waren die INSIGHT-START Studie (⁵²Insight Start Study Group, 2015;⁵³Insight Start Study Group, 2015) und die TEMPRANO Studie (⁵⁴Temprano ANRS 12136 Study Group, 2015). Des Weiteren trugen die HIV Prevention Trials Network (HPTN) 052 Studie (⁵⁵Cohen, et al., 2011;⁵⁶Grinsztejn, et al., 2014;⁵⁷Cohen, et al., 2015) und eine neuere retrospektive Studie (⁵⁸Lima, et al., 2015) zu dieser Empfehlung bei.

Der Behandlungsbeginn bei Erwachsenen/Jugendlichen und Kindern gleicht sich zunehmend an. In der Vergangenheit wurde eine ART in der Regel hinausgezögert bis klinische oder Labormarker auf eine Immunsuppression hinwiesen (eine AIDS-definierende Erkrankung oder CD4-Prozentzahl $< 20\%$ bis 25%). Daten aus der CHER Studie, einer randomisierten südafrikanischen klinischen Studie zeigten jedoch eine 75%ige Reduktion der frühen Mortalität wenn die ART bei asymptomatischen, perinatal infizierten Kindern begonnen wurde, die einen normalen CD4-Zellprozentsatz (CD4-Zellen $> 25\%$) vor den ersten 12 Lebenswochen hatten im Vergleich zu einem Abwarten vor ART-Beginn bis klinische oder immunologische Kriterien vorliegen (⁵⁹Violari, et al., 2008). Die meisten Todesfälle bei Kindern, die die Therapie verzögert erhalten hatten, ereigneten sich in den ersten 6 Monaten nach Studieneinschluss (in den ersten 6-9 Lebensmonaten). Auch frühere Studien in den USA und Großbritannien wiesen bereits darauf hin, dass der frühe Einsatz einer ART bei Kleinkindern in verbesserten klinischen und immunologischen Ergebnissen resultierte (⁶⁰PENTA, 2004;⁶¹Faye, et al., 2002;⁶²Faye, et al., 2004;⁶³Luzuriaga, et al., 2000).

Die WHO Leitlinien (⁶⁴WHO, 2015) fassen die klinischen Studien- und Kohortendaten zum Nutzen eines ART-Beginns bei Jugendlichen (per WHO-Definition > 10 Jahre) zusammen. Die Leitlinienkommission kam zu dem Schluss, dass - trotz begrenztem klinischen Nachweis für einen früheren Therapiebeginn sowohl bei perinatal als auch bei verhaltensbedingt infizierten Jugendliche und potentiellen Bedenken im Zusammenhang mit dem Risiko für Medikamentenresistenz wegen mangelnder Adhärenz - die inzwischen vorhandene Erfahrung nahelegt, dass eine Angleichung an die Kriterien zum ART-Beginn bei Erwachsenen zur Vereinfachung der Erstellung eines Programms und zu weiterer Abdeckung mit ART beitragen wird und entscheidende Möglichkeiten darstellt um Jugendliche mit HIV einer medizinischen Behandlung zuzuführen.

Für Kinder < 10 Jahre führte die WHO einen systematischen Review durch (⁶⁵Siegfried, et al., 2013), ursprünglich im Jahr 2013 und eine Aktualisierung 2015. Dieser Review identifizierte nur eine randomisierte klinische Studie, PREDICT, die den klinischen Nutzen eines frühen

ART-Beginns untersuchte (⁶⁶Wongsawat, et al., 2010). Die Studie schloss 300 Kinder (im Alter von 1–12 Jahren, medianes Alter 6,4 Jahre) mit einem CD4-Prozentsatz über 15% und ohne United States CDC Stadium C Erkrankung ein, randomisierte sie entweder zu einer frühen oder verzögerten Therapie bis der CD4-Prozentsatz unter 15% gefallen war. Es gab keine Unterschiede im AIDS-freien Überleben oder Messparametern der neuronalen Entwicklung zwischen den beiden Armen, aber die Zunahme der Körpergröße war unter denen mit früherem ART-Beginn größer (⁶⁷Puthanakit, et al., 2012). Eine kausale Modellstudie (⁶⁸Schomaker, et al., 2013), die ebenfalls 2015 aktualisiert wurde und prospektive Daten verwendet, untersuchte die Ergebnisse von 7.358 ART-naïven Kinder im Alter von 5–10 (medianes Alter 7,2 Jahre), von denen sich 26% (1903) mit CD4-Zahlen präsentierten, die den Grenzwert des Einschlusskriteriums von 500 Zellen/ μ l überschritten. In dieser Analyse unterschied sich die frühe ART nach einer fünfjährigen Nachbeobachtungszeit geringfügig, aber nicht signifikant, in der Mortalität von der mit Warten auf einen Abfall der CD4-Zellzahl unter 500 Zellen/ μ l. Die kausale Modellanalyse zeigte auch eine signifikant bessere Wachstumsreaktion bei denen, die die ART sofort begannen (⁶⁴World Health Organization (WHO), 2015).

Darüber hinaus legen andere Hinweise nahe, dass der frühere ART-Beginn die negativen Effekte der HIV-Infektion auf das Wachstum, die Geschlecht- und Nervensystementwicklung abmildern könnte (⁶⁹McGrath, et al., 2011; ⁷⁰Laughton, et al., 2012; ⁷¹Williams, et al., 2013; ⁷²Szubert, et al., 2015; ⁷³Picat, et al., 2013; ⁷⁴Lewis, et al., 2011; ⁷⁵Desmonde, et al., 2014). Eine frühere ART könnte auch die Wiederherstellung des Immunsystems fördern. In einer Studie der Langzeitwirkungen der ART auf die Entwicklung der CD4-Zellen bei Kindern, die eine ART erhalten, erholten sich Kinder mit einer höhergradigen Immunsuppression beim Studieneintritt nicht auf Normwerte (CD4% >25%) selbst nach fünfjähriger ART, wohingegen der CD4-Prozentsatz unter Kindern, die eine ART bei höheren CD4-Zellzahlen begannen sich innerhalb eines Jahres unter ART normalisierten (⁷⁶Patel, et al., 2008) Nachdem durch die Normalisierung der Entzündungsmarker gezeigt worden ist, dass ein früherer ART-Beginn wahrscheinlich auch die HIV-induzierte chronische Immunaktivierung reduzieren kann, so dass möglicherweise der Beginn einer chronischen Lungenerkrankung und das erhöhte Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung begrenzt werden können, wofür bei Kindern immer noch klinische Korrelate fehlen (⁷⁷Kenny, et al., 2017).

Somit besteht derzeit die Empfehlung für die Zielpopulation eine ART unabhängig vom klinischen Stadium, der Viruslast oder CD4-Zellzahl zu beginnen. Dies gilt unter Vorbehalt, da die Datenlage in dieser Population bis dato mangelhaft ist.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen,

sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die HIV-Infektion von Kindern wurde 2011 von der Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) offiziell als vernachlässigte Erkrankung anerkannt (⁷⁸DNDi, 2016). Etwa 90% der weltweit infizierten Kinder akquirieren das HI-Virus von ihrer HIV-positiven Mutter während der Schwangerschaft, der Geburt oder beim Stillen (Mutter-Kind-Übertragung). Ohne Behandlung würde ein Drittel der infizierten Kinder während des ersten Lebensjahres, die Hälfte bis zum Alter von zwei und 4/5 bis zum Alter von fünf Jahren sterben (⁷⁹DNDi, 2016).

Für Kinder werden spezielle Darreichungsformen benötigt, die für die verschiedenen Altersstufen und Gewichtsklassen einfach verordnet und von den Kindern einfach eingenommen werden können. Nur wenige antiretrovirale Medikamente sind jedoch für Kinder zugelassen, wovon manche nicht mehr und andere noch nicht in den Leitlinien empfohlen sind. Im Gegensatz zu Erwachsenen gibt es für unter 12-jährige kein einziges zugelassenes Single-Tablet-Regime (Tabelle 3-6) Jüngere Kinder, die trotz einer antiretroviralen Behandlung zur HIV-Transmissionsprophylaxe intrauterin oder nach der Geburt infiziert worden sind können ein Virus haben, das gegen die herkömmlichen Medikamente resistent ist und benötigen neue Optionen (⁷⁸DNDi, 2016).

Resistenzen gegenüber HIV-Medikamenten sind bedeutsam bei der pädiatrischen Behandlung, weil sie das Risiko eines Therapieversagens stark erhöhen. Da die Wahrscheinlichkeit eine Arzneimittelresistenz zu entwickeln mit der Dauer der Behandlung ansteigt, haben Patienten, die seit dem Säuglings- oder Kleinkindalter behandelt werden, ein größeres Resistenzrisiko als diejenigen mit Therapiebeginn im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter (⁸⁰Fitzgerald, et al., 2013). Etwa 90% der weltweit infizierten Kinder akquirieren das HI-Virus von ihrer HIV-positiven Mutter während der Schwangerschaft, der Geburt oder beim Stillen (Mutter-Kind-Übertragung). Jüngere Kinder, die trotz einer antiretroviralen Behandlung zur HIV-Transmissionsprophylaxe intrauterin oder nach der Geburt infiziert worden sind, können Träger eines HI-Virus sein, das gegen die herkömmlichen Medikamente resistent ist und benötigen daher neue Optionen (⁷⁸DNDi, 2016).

Eine systematische Übersichtsarbeit von Rojas Sánchez und Holguin (2014) (⁸¹Sánchez, et al., 2014) untersuchte weltweit pädiatrische Resistenzen bei 558 nicht-vorbehandelten Kindern in 14 Ländern (während verschiedener Zeiträume zwischen 1993 und 2013). NRTI-Resistenzmutationen zeigten sich bei 0-16,6% der Kinder, wobei 0-33% gegenüber zwei Klassen (NRTI, NNRTI und PI) resistent waren. Bei vorbehandelten Kindern wurden die Prozentsätze an erworbenen Resistenzmutationen untersucht. In 36 Studien an 1.980 Kindern in 26 Ländern betrug Arzneimittel-assoziierte Resistenzen zwischen 0% und 100% für NRTI alleine, Doppelresistenzen zwischen 0% und 100% für NRTI + NNRTI und zwischen 0% und 58,3% für NRTI + PI. Zu Resistenzen gegenüber Integrase-Inhibitoren bei Kindern gibt es kaum Daten.

Dolutegravir gehört zu einer der jüngsten verfügbaren Klassen der ART, den Integrase-Inhibitoren, die am Prozess der viralen DNA-Integration ansetzen und den Einbau der viralen DNA in das Genom der Wirtszelle blockieren. Im Rahmen einer ART wird der Einsatz eines INI in Kombination mit zwei NRTI als Initialtherapie empfohlen bzw. kann ein INI als Bestandteil einer individuellen ART bei vorbehandelten Patienten gegeben werden (¹³DAIG, et al., 2015).

Dolutegravir ist der dritte Integrase-Inhibitor, der die Zulassung für die Behandlung von HIV erhalten hat. Aktuell sind bereits Raltegravir (Isentress®) (⁴³MSD, 2014; ⁴⁴MSD, 2014) und Elvitegravir (Stribild®, Vitekta®, Genvoya®) (³⁵Gilead Sciences Intl Ltd, 2016; ³⁸Gilead Sciences Intl Ltd, 2016; ⁸²Gilead Sciences Intl Ltd, 2016) in USA und Europa zugelassen. Die klinischen Daten bescheinigen den bisherigen Vertretern der Integrase-Inhibitoren hohes Potential bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit/Sicherheit (⁸³Lennox, et al., 2009; ⁸⁴Lennox, et al., 2010; ⁸⁵Sax, et al., 2012) – Daten zu Langzeittoxizitäten (z.B. >10 Jahre) stehen noch aus. Ein Nachteil von Raltegravir ist dessen niedrige Resistenzbarriere. So traten unter Raltegravir vermehrt Virusdurchbrüche bei mit PI vorbehandelten Patienten auf, deren Viruslast zum Zeitpunkt der Therapieumstellung unterhalb der Nachweisgrenze lag. Das ist das Ergebnis der SWITCHMRK-Studien, bei denen PI-vorbehandelte Patienten (Lopinavir + Ritonavir) entweder auf Raltegravir umgestellt oder weiterhin mit Lopinavir + Ritonavir behandelt wurden (⁸⁶Eron, et al., 2010). Zudem muss Raltegravir zweimal täglich gegeben werden, was die Integration dieser Substanz in einer gängigen einmal täglichen ART unmöglich macht. Auch Elvitegravir hat ein ähnlich fragiles Resistenzprofil wie Raltegravir, und die Bildung möglicher Kreuzresistenzen zwischen diesen zwei Substanzen scheint problematisch (³Hoffmann, et al., 2016). Die Einnahme von Elvitegravir ist abhängig von Mahlzeiten und nur die Formulierung von Elvitegravir als Fixkombination mit einem pharmakokinetischen Booster, Cobicistat, erlaubt die einmal tägliche Dosierung. Elvitegravir als Einzelsubstanz darf nur in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor gegeben werden. Sowohl Elvitegravir als auch Cobicistat führen jedoch aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften zu einem vermehrten Auftreten von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (³⁵Gilead Sciences Intl Ltd, 2016). Aus diesen Gründen wird die Entwicklung weiterer Integrase-Inhibitoren angestrebt vor allem mit dem Ziel effektiver ART mit einer höheren genetischen Barriere und einem besseren pharmakologischen Profil (⁸⁷Serrao, et al., 2009).

Gemäß aktuell gültiger Leitlinien (¹³DAIG, et al., 2015) sollte eine initiale ART aus einer Kombination von zwei nukleosidalen/nukleotidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) bestehen sowie einem Nicht-Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), einem Protease-Inhibitor (PI) oder einem Integrase-Inhibitor (INI) (⁴DAIG, et al., 2013).

NNRTI wie z.B. Efavirenz weisen generell eine niedrige Resistenzbarriere auf, die innerhalb weniger Wochen zu Resistenzen sowie Kreuzresistenzen innerhalb der Substanzklasse führen kann (⁸⁸Tang, et al., 2012; ⁸⁹Frentz, et al., 2012). Die Therapie mit Efavirenz führt oftmals zum Auftreten von Hautausschlägen, Fettstoffwechselstörungen und neuropsychiatrischen

Nebenwirkungen, wobei letztere der häufigste Grund für einen Therapieabbruch sind (¹³DAIG, et al., 2015). PI haben im Vergleich zu NNRTI eine höhere Resistenzbarriere, jedoch besteht insbesondere bei Risikopatienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (⁹⁰DAD Study Group, 2007). Auch eine Erhöhung der Blutfettwerte (⁹¹Nolan, 2003; ⁹²Feeney, et al., 2011) und gastrointestinale Nebenwirkungen (⁹³Malan, et al., 2010) gelten als typische Nebenwirkungen von PI. Abgesehen von Lopinavir/r (Kaletra®), das bereits ko-formuliert verfügbar ist, ist bei allen anderen Protease-Inhibitoren die zusätzliche Einnahme - durch eine weitere Tablette - eines pharmakokinetischen Boosters notwendig. Auch hier verursacht der pharmakokinetische Booster Wechselwirkungen mit einigen relevanten Medikamenten und beschränkt die Anwendung von PI. Durch die höhere Anzahl an Pillen, die bei einer PI-basierten ART einzunehmen sind, wird von den Patienten ein hohes Maß an Therapietreue verlangt. Beide Substanzklassen, NNRTI und PI, als „3rd Agents“ interagieren mit Cytochrom-P450-Isoenzymen, was beispielsweise auch die Therapie einer Hepatitis-C-Koinfektion beeinträchtigt.

Dolutegravir weist nach heutigem Wissensstand eine höhere Resistenzbarriere auf als andere Integrase-Inhibitoren (⁹⁴Hightower, et al., 2011). Auch Kreuzresistenzen sind weniger ausgeprägt (⁹⁵Kobayashi, et al., 2011). Der Mehrzahl der Patienten mit bestehenden Resistenzen gegenüber Raltegravir bzw. Elvitegravir steht durch eine Therapieumstellung auf Dolutegravir eine wirksame Therapieoption zur Verfügung. Dies wurde in den Zulassungsstudien VIKING-PILOT, VIKING-3 und VIKING-4 gezeigt (⁹⁶ViiV, 2012; ⁹⁷ViiV, 2013; ⁹⁸ViiV, 2014).

Dolutegravir bietet gegenüber Raltegravir den Vorteil der einmal täglichen Einnahme (Raltegravir: zweimal täglich). Patienten haben unterschiedliche Präferenzen wie sie ihre Medikamente einnehmen möchten, daher stellt es für den Einzelnen einen relevanten Vorteil dar, wenn es keine Einschränkungen gibt bzgl. der Einnahme mit oder ohne Mahlzeiten, wie es für Patienten ohne INI-Resistenzen mit Dolutegravir der Fall ist (⁹⁹de Freitas, et al., 2015). Desweiteren wird die Resorption von Dolutegravir durch gleichzeitige Einnahme zu Mahlzeiten erhöht (¹⁰⁰Song, et al., 2012), so dass für Patienten mit INI-Resistenzen in Zusammenhang mit der zweimal täglichen Dosierung eine Einnahme zu den Mahlzeiten empfohlen wird. Auch die gleichzeitige Einnahme eines Boosters ist nicht notwendig, durch die pharmakokinetischen Eigenschaften von Dolutegravir ist folglich mit weniger Wechselwirkungen zu rechnen.

Dolutegravir vereint daher die überzeugende Wirksamkeit mit zugleich besonders schnellem Wirkeintritt und Verträglichkeit eines Integrasehemmers mit einer höheren Resistenzbarriere als die bereits verfügbaren Vertreter dieser Klasse (¹⁰¹Messiaen, et al., 2013). Darüber hinaus weisen die Studienergebnisse darauf hin, dass Dolutegravir selbst bei vorliegenden Integraseresistenzen noch eingesetzt werden kann.

Die Relevanz der genannten Eigenschaften konnte in einer Studie zur Ermittlung von Patientenpräferenzen mithilfe der Discrete-Choice-Methode bestätigt werden. Die Studie ergab, dass Therapieoptionen, die zu einer raschen Absenkung der Viruslast sowie einem schnellen Anstieg der CD4 Zellzahlen führen, von Patienten signifikant präferiert wurden.

Auch die Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere solcher, die als besonders einschränkend wahrgenommen werden sowie die Vermeidung langfristiger Gesundheitsprobleme wie Herz-Kreislauf- oder Nierenerkrankungen ist für Patienten bei der Wahl zwischen verschiedenen Therapieoptionen besonders entscheidend (⁹⁹de Freitas, et al., 2015).

Nachfolgende Tabelle 3-7 stellt dar, inwieweit Dolutegravir den therapeutischen Bedarf der antiretroviralen Therapie decken kann.

Tabelle 3-7: Vorteile von Dolutegravir gegenüber den bisherigen Substanzklassen in der antiretroviralen Therapie

Substanzklasse	Vorteile Dolutegravir
INI	
allgemein	<ul style="list-style-type: none"> • höhere Resistenzbarriere • weniger Kreuzresistenzen
Raltegravir	<ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Raltegravir in der SAILING-Studie bei vorbehandelten Patienten • einmal tägliche Einnahme (dagegen Raltegravir: zweimal täglich)
Elvitegravir	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme unabhängig von Nahrungsaufnahme (Patienten ohne INI-Resistenzen) • keine zusätzliche Einnahme eines Boosters notwendig (weniger Wechselwirkungen)
NNRTI	
	<ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber Efavirenz in der SINGLE-Studie • schnellere Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze • höhere Resistenzbarriere • geringere Nebenwirkungen (z.B. Hautausschlag, Fettstoffwechsel, neuropsychiatrisch unter Efavirenz) • weniger Medikamenteninteraktionen (da keine Interaktion mit Cytochrom-P450-Isoenzymen)
PI	
	<ul style="list-style-type: none"> • statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber geboostertem Darunavir in der FLAMINGO-Studie • statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber geboostertem Atazanavir in der ARIA-Studie • schnellere Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze • keine zusätzliche Einnahme eines Boosters notwendig (weniger Wechselwirkungen) • geringere Anzahl einzunehmender Pillen (u.U. Einfluss auf Therapietreue) • keine Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko wie unter PI • weniger gastro-intestinale Nebenwirkungen als unter geboostertem Darunavir • weniger Medikamenteninteraktionen (da keine Interaktion mit Cytochrom-P450-Isoenzymen)

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass trotz einiger bereits existierender pharmakologischer Therapien für HIV-infizierte Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren die

Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe erforderlich ist. Insbesondere das Auftreten von Resistenzen macht häufig einen Therapiewechsel notwendig und zeigt den Bedarf an neuen Substanzen mit geringerem Resistenzrisiko bei besserer Verträglichkeit. Dolutegravir kann den therapeutischen Bedarf nach einer stark wirksamen, gut verträglichen, gut kombinierbaren Substanz mit hoher Resistenzbarriere als zusätzliche Therapieoption bei HIV-infizierten Kindern von ≥ 6 bis < 12 Jahren decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

HIV-Infektion gehören zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten, die regelmäßig vom Robert Koch-Institut (RKI) veröffentlicht werden. Die HIV-Meldedaten werden jährlich im Rahmen des Epidemiologischen Bulletins vom RKI zusammengefasst und veröffentlicht. Die aktuellste Ausgabe des Epidemiologischen Bulletins stammen aus dem Jahr 2016 (Datenstand Ende 2015) (¹⁰²RKI, 2016).

Die Zahl der Patienten, die in der Bundesrepublik Deutschland 2015 mit dem HI-Virus bzw. AIDS lebten, wurde auf > 84.700 ($78.300 - 91.100$) geschätzt. Der Anteil der Männer ist mit > 69.500 ($64.500 - 74.600$) deutlich höher als derjenige der Frauen. Eine Differenzierung für die Zielpopulation Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren ist in der Publikation nicht dargestellt (¹⁰²RKI, 2016).

Prävalenz

Für die Berechnung der Prävalenz liefert die Datenbank SurvStat@RKI 2.0 (¹⁰³RKI, 2016) wichtige Informationen. Diese Datenbank bietet die Möglichkeit den aktuellen Datenstand der gemäß Infektionsschutzgesetz meldepflichtigen Krankheiten abzufragen. Der Nachweis einer HIV-Infektion wird nichtnamentlich direkt an das RKI berichtet. Diese Daten werden monatlich aktualisiert (¹⁰⁴RKI, 2015).

Für die Schätzung der Prävalenz werden Informationen über die inzidenten Fälle verwendet. Aus der Datenbank können für die Erkrankung HIV und die Erregergruppe HIV/HIV-1 Altersgruppierungen in einem 1-Jahresintervall abgefragt werden. Für die Schätzung der Prävalenz werden ab dem Diagnosejahr 2005 die registrierten Kinder, die 2016 in die Alterskategorie von ≥ 6 bis < 12 Jahren fallen, eingerechnet. Bis zum Abfragedatum 10.1.2017 ergibt sich somit eine Prävalenz von 113 Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren.

In der folgenden Tabelle 3-8 sind die Abfrageparameter für die Datenbank SurvStat@RKI 2.0 dargestellt.

Tabelle 3-8: Abfrageparameter für die Datenbank SurvStat@RKI 2.0 (¹⁰³RKI, 2016)

Abfragezeitpunkt	10.01.2017 10:54:30
Meldeweg	Nichtnamentlich direkt an das RKI
Filtereinstellung	Krankheit/Erreger - Krankheit: HIV-Infektion Krankheit/Erreger - Erreger/Krankheitsform HIV/HIV-1 Diagnosejahr 2005-2016
Zeilenmerkmal	Altersgruppierung: 1 Jahresintervall (A00..00-A11..11)
Spaltenmerkmal	Diagnosejahr
Datenstand	Jüngst publiziert

Die Anzahl der HIV-Neudiagnosen nach Altersgruppen und Diagnosejahr ist im Folgenden dargestellt. Darüber hinaus ist aus der Tabelle 3-9 die Schätzung der Prävalenz der Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren ersichtlich. Die grau markierten Felder geben die Anzahl der HIV- Neudiagnosen für diejenigen an, die 2016 in die Alterskategorie von ≥ 6 bis < 12 Jahren fallen.

Tabelle 3-9: Abfrageergebnisse- HIV-Neudiagnosen seit 2004 und Schätzung der Prävalenz für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren im Jahr 2016

Altersgruppierung: 1-Jahresintervalle	Diagnosejahr											
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
A00..00	10	10	7	5	2	7	3	6	3	6	4	2
A01..01	4	2	2	6	0	1	0	1	3	0	2	0
A02..02	5	2	4	1	1	2	1	3	1	2	5	0
A03..03	4	0	2	0	0	0	0	1	5	2	4	0
A04..04	1	3	2	0	0	2	1	2	0	1	0	0
A05..05	0	0	2	2	1	2	1	1	0	4	1	1
A06..06	0	0	3	0	1	0	1	2	1	2	2	2
A07..07	2	0	1	0	1	2	1	1	1	1	0	1
A08..08	0	3	1	3	1	0	1	0	1	1	2	1
A09..09	0	1	2	0	0	1	1	1	0	1	1	5
A10..10	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1
A11..11	0	2	0	0	1	1	0	0	2	1	0	1
Summer (grauer Kasten)	10	12	13	12	3	14	4	10	8	10	6	11
Summe (grauer Kasten) gesamt: 113												

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Datenbank SurvStat@RKI 2.0 nur diejenigen Fälle erfasst, die im medizinischen Versorgungssystem erkannt und gemeldet werden. Nicht erkannte oder nicht diagnostizierte HIV-Fälle, die nicht bzw. erst zu einem späteren Zeitpunkt gemeldet werden, können nicht durch das RKI registriert und dokumentiert werden. Dies führt zu einer möglichen systematischen Unterschätzung der Inzidenz. Da solche nicht-diagnostizierten Fälle auch nicht therapiert werden können, hat eine Unterschätzung der Inzidenz jedoch keine Unterschätzung der Therapiekosten zur Folge.

Inzidenz

Für Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren, ergibt sich aus der Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 für das Jahr 2016 eine Inzidenz von $n=11$.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aus den vorliegenden Daten kann keine Aussage über wesentliche Änderungen hinsichtlich Inzidenz und Prävalenz von HIV bei Kindern im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren abgeleitet werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dolutegravir	113	110

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Schätzung der Zielpopulation wird die Anzahl aller HIV-Neuerkrankungen bis zum Abfragedatum 10.01.2017 im Alter ≥ 6 bis < 12 Jahren seit dem Jahr 2005 zugrundegelegt ($n=113$). Jedoch stellten diese Angaben zur Größe der Zielpopulation eine Überschätzung dar, da verstorbene Patienten mit einer HIV-Infektion nicht heraus gerechnet werden.

Der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation errechnet sich basierend auf Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (¹⁰⁵BMG, 2015) und der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes (¹⁰⁶DESTATIS, 2016). Demnach sind 12.651.032 (¹⁰⁵BMG, 2015) der 13.112.020 (¹⁰⁶DESTATIS, 2016) in Deutschland lebenden Kindern bis 18 Jahren gesetzlich krankenversichert. Das entspricht einem Anteil von ca. 96,5%.

Somit ergibt sich eine Anzahl an 110 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.5 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. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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
Dolutegravir	Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV)	Nicht quantifizierbar	110

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.

Für die Schätzung der Prävalenz werden Informationen über die inzidenten Fälle verwendet. Aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 (¹⁰³RKI, 2016) können für die Erkrankung HIV und die Erregergruppe HIV/HIV-1 Altersgruppierungen in einem 1-Jahresintervall abgefragt werden. Für die Schätzung der Prävalenz werden ab dem Diagnosejahr 2005 die registrierten Kinder, die 2016 in die Alterskategorie von ≥ 6 bis < 12 Jahren fallen, eingerechnet. Bis zum Abfragedatum 10.1.2017 ergibt sich somit eine Prävalenz von 113 Kinder im Alter von ≥ 6 bis < 12 Jahren.

Zur Schätzung der Zielpopulation wird die Anzahl aller HIV-Neuerkrankungen bis zum Abfragedatum 10.1.2017 im Alter ≥ 6 bis < 12 Jahren seit dem Jahr 2005 zugrundegelegt (n=113).

Der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation errechnet sich basierend auf Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (¹⁰⁵BMG, 2015) und der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes (¹⁰⁶DESTATIS, 2016). Demnach sind 12.651.032 (¹⁰⁵BMG, 2015) der 13.112.020 (¹⁰⁶DESTATIS, 2016) in Deutschland lebenden Kindern bis 18 Jahren gesetzlich krankenversichert. Das entspricht einem Anteil von ca. 96,5%.

Somit ergibt sich eine Anzahl an 110 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Beschreibung der Erkrankung, Charakterisierung der Zielpopulation, Therapeutischer Bedarf

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

Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation

Die Angaben in den Abschnitten 3.2.3 – 3.2.5 zur Ermittlung der Zielpopulation beruhen auf einer Abfrage bei der frei zugänglichen Datenbank SurvStat@RKI 2.0. Die Datenbank wird monatlich aktualisiert und enthält Daten zu allen meldepflichtigen Erkrankungen wie HIV.

Der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation errechnet sich basierend auf Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) (¹⁰⁵BMG, 2015) und der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes (¹⁰⁶DESTATIS, 2016).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

Referenzliste

1. Barre-Sinoussi F; Chermann JC; Rey F; Nugeyre MT; Chamaret S; Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science (New York, NY)*. 1983; 220(4599): 868-71.
2. Gallo R; Colombini EG; Oroszlan S; Staal S. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). 1983.
3. Hoffmann C; Rockstroh JK; Altfeld M; Barmeyer A; Behrens G; Berzow D, et al. HIV 2016/2017. Hoffmann C; Rockstroh JK, editors 2016 Aug. 2016.
4. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; PAAD, Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS; DGPI, Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Leitlinie zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen 2013 09.01.2017. Available from: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20bei%20Kindern%20und%20Jugendlichen.pdf>.
5. Dunn D; Woodburn P; Duong T; Peto J; Phillips A; Gibb D, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *Journal of Infectious Diseases*. 2008; 197(3): 398-404.
6. CDC, Center of Disease Control and Prevention. 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age 1994 10.02.2017. Available from: <https://www.cdc.gov/MMWR/preview/mmwrhtml/00032890.htm>.
7. CDC, Center of Disease Control and Prevention. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults 1992 10.02.2017. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>.
8. Swanson CE; Tindall B; Cooper DA; Group AZS. Efficacy of zidovudine treatment in homosexual men with AIDS-related complex: factors influencing development of AIDS, survival and drug intolerance. *AIDS*. 1994; 8(5): 625-34.
9. Fischl MA; Richman DD; Causey DM; Grieco MH; Bryson Y; Mildvan D, et al. Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex. *Jama*. 1989; 262(17): 2405-10.

10. Lepri AC; Sabin C; Phillips A; Lee C; Pezzotti P; Rezza G. The rate of CD4 decline as a determinant of progression to AIDS independent of the most recent CD4 count. *Epidemiology and infection*. 1998; 121(02): 369-76.
11. Rosenberg PS; Goedert JJ. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. *Aids*. 1994; 8(6): 803-10.
12. 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. *Bmj*. 1996; 313(7057): 583-6.
13. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; ÖAIG, Österreichische AIDS-Gesellschaft ; DGIM, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin ; DSTIG, Deutsche STI-Gesellschaft; DGI, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; GfV, Gesellschaft für Virologie, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion 2015 11.01.2017. Available from: www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1...
14. 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. *Journal of Infectious Diseases*. 1999; 180(3): 666-72.
15. Napravnik S; Poole C; Thomas JC; Eron Jr JJ. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2002; 31(1): 11-9.
16. Donnelly C; Bartley L; Ghani A; Le Fevre A; Kwong G; Cowling B, et al. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. *HIV medicine*. 2005; 6(3): 170-8.
17. 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. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(10): 720-5.
18. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) 2016 30.01.2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/212/#tab/beschluesse>.

19. Duong T; Gibb D; Dunn D; Chintu C; Cotton M; Eley B, et al. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. AIDS (London, England). 2008; 22(1): 97-105.
20. OARAC, Office of AIDS Research Advisory Council. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection 2016 07.02.2017. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>.
21. naturstudiendesign. HIV-Zyklus 2 2017 10.02.2017. Available from: http://www.naturstudiendesign.de/bilder/Medizin/10_Immunologie/HIV_Zyklus_2.jpg.
22. Abbvie Ltd. Fachinformation Norvir® 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 2016 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020830>.
23. Abbvie Ltd. Fachinformation Kaletra® (80 mg + 20 mg)/ml, Lösung zum Einnehmen 2016 04.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/006272>.
24. Abbvie Ltd. Fachinformation Norvir® 100 mg Filmtabletten 2016 30.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/012355>.
25. Abbvie Ltd. Fachinformation Kaletra® 100 mg/25 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/010883>.
26. Abbvie Ltd. Fachinformation Kaletra® 200 mg/50 mg Filmtabletten 2016 13.02.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/009789>.
27. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune ® 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen 2016 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007441>.
28. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune ® 100 mg Retardtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/013366>.
29. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus® 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen 2016 18.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/011968>.

30. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation REYATAZ® 50 mg Pulver zum Einnehmen 2016 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021182>.
31. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation VIDEX ® Pulver-2 g Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/005180>.
32. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation Zerit® Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/007729>.
33. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation SUSTIVA® 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/006149>.
34. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation REYATAZ® 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 300 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/008315>.
35. Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Stribild® 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg, Filmtabletten 2016 11.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/014689>.
36. Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Viread® 123 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/014376>.
37. Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Emtriva® 200 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/008147>.
38. Gilead Sciences Intl Ltd. Fachinformation Genvoya® 150 mg / 150 mg / 200 mg / 10 mg Filmtabletten 2016 13.02.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020875>.
39. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation EDURANT® 25 mg Filmtabletten 2016 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013490>.
40. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation PREZISTA® 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen 2016 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014318>.
41. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation INTELENCE® 200 mg Tabletten 2016 18.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/013467>.

42. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation PREZISTA® 600 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/011601>.
43. MSD, Merck Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation ISENTRESS® 100 mg Kautabletten; ISENTRESS® 25 mg Kautabletten 2014 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014420>.
44. MSD, Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation ISENTRESS® 400 mg Filmtabletten 2014 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/010718>.
45. Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon® 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 2015 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/003617>.
46. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Ziagen® 300 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/006283>.
47. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Epivir® 150 mg Filmtabletten; Epivir® 300 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/007834>.
48. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Retrovir® 100 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/003439>.
49. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Telzir® 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/008632>.
50. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Tivicay 10 mg Filmtabletten, Tivicay 25 mg Filmtabletten, Tivicay 50 mg Filmtabletten 2017 Feb. 2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020003>.
51. WHO, World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection - Recommendations for a public health approach - Second edition 2016 09.01.2017. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>.
52. Insight Start Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. N Engl J Med. 2015; 2015(373): 795-807.

53. Insight Start Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection - Supplementary Appendix. 2015 15.07.2015. Report No.
54. Temprano ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015; 2015(373): 808-22.
55. Cohen MS; Chen YQ; McCauley M; Gamble T; Hosseinipour MC; Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England journal of medicine.* 2011; 365(6): 493-505.
56. Grinsztejn B; Hosseinipour MC; Ribaud HJ; Swindells S; Eron J; Chen YQ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *The Lancet infectious diseases.* 2014; 14(4): 281-90.
57. Cohen M; Chen Y; McCauley M; Gamble T; Hosseinipour M; Kumarasamy N, et al., editors. Final results of the HPTN 052 randomized controlled trial: antiretroviral therapy prevents HIV transmission. *Journal of the International AIDS Society; 2015: INT AIDS SOCIETY AVENUE DE FRANCE 23, GENEVA, 1202, SWITZERLAND.*
58. Lima VD; Reuter A; Harrigan PR; Lourenço L; Chau W; Hull M, et al. Initiation of antiretroviral therapy at high CD4+ cell counts is associated with positive treatment outcomes. *AIDS (London, England).* 2015; 29(14): 1871.
59. Violari A; Cotton MF; Gibb DM; Babiker AG; Steyn J; Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *New England Journal of Medicine.* 2008; 359(21): 2233-44.
60. PENTA, Paediatric European Network for Treatment of AIDS,. Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *Aids.* 2004; 18(2): 237-45.
61. Faye A; Bertone C; Teglas JP; Chaix ML; Douard D; Firtion G, et al. Early multitherapy including a protease inhibitor for human immunodeficiency virus type 1-infected infants. *The Pediatric infectious disease journal.* 2002; 21(6): 518-25.
62. Faye A; Le Chenadec J; Dollfus C; Thuret I; Douard D; Firtion G, et al. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clinical infectious diseases.* 2004; 39(11): 1692-8.

63. Luzuriaga K; McManus M; Catalina M; Mayack S; Sharkey M; Stevenson M, et al. Early therapy of vertical human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection: control of viral replication and absence of persistent HIV-1-specific immune responses. *Journal of virology*. 2000; 74(15): 6984-91.
64. WHO, World Health Organization. Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection 2015 10.02.2017. Available from: <http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/12/>.
65. Siegfried N; Davies MA; Penazzato M; Muhe LM; Egger M. Optimal time for initiating antiretroviral therapy (ART) in HIV-infected, treatment-naive children aged 2 to 5 years old. *The Cochrane Library*. 2013.
66. Wongsawat J; Puthanakit T; Kanjanavanit S; Hansudewechakul R; Ngampiyaskul C; Kerr SJ, et al. CD4 cell count criteria to determine when to initiate antiretroviral therapy in Human Immunodeficiency Virus Infected children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010; 29(10): 966.
67. Puthanakit T; Saphonn V; Ananworanich J; Kosalaraksa P; Hansudewechakul R; Vibol U, et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *The Lancet infectious diseases*. 2012; 12(12): 933-41.
68. Schomaker M; Egger M; Ndirangu J; Phiri S; Moultrie H; Technau K, et al. When to start antiretroviral therapy in children aged 2–5 years: a collaborative causal modelling analysis of cohort studies from southern Africa. *PLoS Med*. 2013; 10(11): e1001555.
69. McGrath CJ; Chung MH; Richardson BA; Benki-Nugent S; Warui D; John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *AIDS (London, England)*. 2011; 25(3): 345.
70. Laughton B; Cornell M; Grove D; Kidd M; Springer PE; Dobbels E, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS (London, England)*. 2012; 26(13): 1685.
71. Williams PL; Abzug MJ; Jacobson DL; Wang J; Van Dyke RB; Hazra R, et al. Pubertal Onset in HIV-infected Children in the Era of Combination Antiretroviral Treatment. *AIDS (London, England)*. 2013; 27(12): 1959.

72. Szubert AJ; Musiime V; Bwakura-Dangarembizi M; Nahirya-Ntege P; Kekitiinwa A; Gibb DM, et al. Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy. *Aids*. 2015; 29(5): 609-18.

73. Picat M-Q; Lewis J; Musiime V; Prendergast A; Nathoo K; Kekitiinwa A, et al. Predicting patterns of long-term CD4 reconstitution in HIV-infected children starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a cohort-based modelling study. *PLoS Med*. 2013; 10(10): e1001542.

74. Lewis J; Walker AS; Castro H; De Rossi A; Gibb DM; Giaquinto C, et al. Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution. *Journal of Infectious Diseases*. 2011: jir787.

75. Desmonde S; Dicko F; Eboua T; Balestre E; Amani-Bosse C; Aka EA, et al. Association between age at antiretroviral therapy initiation and 24-month immune response in HIV-infected children in West Africa. *AIDS (London, England)*. 2014; 28(11): 1645.

76. Patel K; Hernán MA; Williams PL; Seeger JD; McIntosh K; Van Dyke RB, et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy on CD4+ cell evolution among children and adolescents infected with HIV: 5 years and counting. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46(11): 1751-60.

77. Kenny J; Walker AS; Cook A; Musiime V; Wavamunno P; Odongo F, et al. The Impact of HIV and ART on Markers of Inflammation, Vascular Injury and Disordered Thrombogenesis in Children 2017 14.02.2017. Available from: <http://www.croiconference.org/sessions/impact-hiv-and-art-markers-inflammation-vascular-injury-and-disordered-thrombogenesis>.

78. DNDi, Drugs for Neglected Diseases initiative. DNDi Strategy - What is DNDi Doing to Address Unmet Treatment Needs? 2016 07.09.2016. Available from: <http://www.dndi.org/diseases-projects/paediatric-hiv/paedhiv-dndi-strategy/>.

79. DNDi, Drugs for Neglected Diseases initiative. About Paediatric HIV - What is Paediatric HIV? 2016 07.09.2016. Available from: <http://www.dndi.org/diseases-projects/paediatric-hiv/>.

80. Fitzgerald F; Penazzato M; Gibb D. Development of antiretroviral resistance in children with HIV in low-and middle-income countries. *Journal of Infectious Diseases*. 2013; 207(suppl 2): S85-S92.

81. Sánchez PR; Holguín A. Drug resistance in the HIV-1-infected paediatric population worldwide: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; dku104.
82. Gilead Sciences Intl Ltd. Anhang 1 - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Vitekta). 2016 13.11.2013. Report No.
83. Lennox JL; DeJesus E; Lazzarin A; Pollard RB; Madruga JVR; Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*. 2009; 374(9692): 796-806.
84. Lennox JL; DeJesus E; Berger DS; Lazzarin A; Pollard RB; Madruga JVR, et al. Raltegravir versus efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010; 55(1): 39-48.
85. Sax PE; DeJesus E; Mills A; Zolopa A; Cohen C; Wohl D, et al. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *The Lancet*. 2012; 379(9835): 2439-48.
86. Eron JJ; Young B; Cooper DA; Youle M; DeJesus E; Andrade-Villanueva J, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *The Lancet*. 2010; 375(9712): 396-407.
87. Serrao E; Odde S; Ramkumar K; Neamati N. Raltegravir, elvitegravir, and metoogravir: the birth of" me-too" HIV-1 integrase inhibitors. *Retrovirology*. 2009; 6(1): 1.
88. Tang MW; Shafer RW. HIV-1 antiretroviral resistance. *Drugs*. 2012; 72(9): e1-e25.
89. Frentz D; Boucher C; Van De Vijver D. Temporal changes in the epidemiology of transmission of drug-resistant HIV-1 across the world. *AIDs Rev*. 2012; 14(1): 17-27.
90. DAD Study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007; 2007(356): 1723-35.

91. Nolan D. Metabolic complications associated with HIV protease inhibitor therapy. *Drugs*. 2003; 63(23): 2555-74.
92. Feeney ER; Mallon PW. HIV and HAART-associated dyslipidemia. *Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011; 5: 49-63.
93. Malan N; Su J; Mancini M; Yang R; Wirtz V; Absalon J, et al. Gastrointestinal tolerability and quality of life in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: data from the CASTLE study. *AIDS care*. 2010; 22(6): 677-86.
94. Hightower KE; Wang R; DeAnda F; Johns BA; Weaver K; Shen Y, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011; 55(10): 4552-9.
95. Kobayashi M; Yoshinaga T; Seki T; Wakasa-Morimoto C; Brown KW; Ferris R, et al. In vitro antiretroviral properties of S/GSK1349572, a next-generation HIV integrase inhibitor. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011; 55(2): 813-21.
96. ViiV, ViiV Healthcare. A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of dolutegravir containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance (Cohort I Week 96, Cohort II Week 48) (GSK1349572, VIKING-1, CSR). 2012 17.02.2012. Report No.
97. ViiV, ViiV Healthcare. A Phase III Study to Demonstrate the Antiviral Activity and Safety of Dolutegravir in HIV-1 Infected Adult Subjects with Treatment Failure on an Integrase Inhibitor Containing Regimen (ING112574 – Week 48 Results of All Subjects Enrolled [N=183]) (GSK1349572, VIKING-3 48 Wochen). 2013 05.12.2013. Report No.
98. ViiV, ViiV Healthcare. A Phase III Randomized, Double-Blind Study to Demonstrate the Antiviral Activity of Dolutegravir (DTG) 50 mg Twice Daily Versus Placebo Both Co-Administered with a Failing Antiretroviral Regimen over Seven Days, Followed by an Open Label Phase with All Subjects Receiving DTG 50 mg Twice Daily Co-Administered with an Optimized Background Regimen (OBR) in HIV-1 Infected, Integrase Inhibitor Therapy-Experienced and Resistant, Adults: ING116529 Week 48 Analysis – End of Study Report (GSK1349572, VIKING-4 48 Wochen). 2014 12.05.2014. Report No.
99. de Freitas H; Bottomley C; Lloyd A. Evaluation of Patient Satisfaction With HIV Therapy – A Multicentre European Study – Qualitative Results (Combined Report 0018-0474, Version 3.0). ICON PRO, 2015 02.03.2015. Report No.

100. Song I; Borland J; Chen S; Patel P; Wajima T; Peppercorn A, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012; 56(3): 1627-9.

101. Messiaen P; Wensing AM; Fun A; Nijhuis M; Brusselaers N; Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2013; 8(1): e52562.

102. RKI, Robert Koch Institut,. Epidemiologisches Bulletin - Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland 2016 16.01.2017. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/45_16.pdf?blob=publicationFile.

103. RKI, Robert Koch Institut,. SurvStat@RKI 2.0. 2016 22.08.2016. Report No.

104. RKI, Robert Koch Institut,. SurvStat@RKI 2.0 Web-basierte Abfrage der Meldedaten gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) (Anleitung). 2015 17.07.2015. Report No.

105. BMG, Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Jahresdurchschnitt 2014 2015 16.01.2017. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2014.pdf.

106. DESTATIS, Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch Deutschland und Internationales 2016 2016 16.01.2017. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch.html>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht (Tabelle 3-13)	365	1
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Nevirapin (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Lopinavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren^a				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Nevirapin (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1

Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Lopinavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Enfuvirtid (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Definition des G-BA der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren wurde vom G-BA nicht weiter operationalisiert. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Therapieoptionen im Anwendungsgebiet wurde nur eine Auswahl an in Frage kommender Therapien dargestellt. Diese Liste orientiert sich ferner an dem Dossier zu Tivicay® (¹ViiV, 2014) und der G-BA Beratung vom 28.11.2016 (²G-BA, 2016)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlung von HIV infizierten Patienten findet kontinuierlich und lebenslänglich statt (³DAIG, et al., 2015).

Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist bereits für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von über 12 Jahren zugelassen. Die Indikationserweiterung für Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren bringt eine Änderung der empfohlenen Dosierung mit sich. Diese Angaben zu Dosierung und Behandlungsmodus von Dolutegravir wird der Fachinformationen entnommen (⁴ViiV, 2017). Die Dosierung von Dolutegravir hängt vom Körpergewicht des zu behandelnden Patienten ab und ergibt sich aus folgender Tabelle 3-13 (⁴ViiV, 2017).

Tabelle 3-13: Dosierungsempfehlung Dolutegravir für Kinder

Körpergewicht (kg)	Dosis
15 bis <20	20 mg einmal täglich (2 Tabletten à 10 mg)
20 bis <30	25 mg einmal täglich
30 bis <40	35 mg einmal täglich (Eine Tablette à 25 mg und eine Tablette à 10 mg)
40 oder mehr	50 mg einmal täglich

Quelle: (⁴ViiV, 2017)

Die Angaben zu Dosierung und Behandlungsmodus für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen (⁵BMS, 2016; ⁶Boehringer Ingelheim International GmbH, 2016; ⁷Janssen-Cilag International NV, 2016; ⁸Abbvie Ltd., 2016; ⁹MSD, 2014; ¹⁰Janssen-Cilag International NV, 2016; ¹¹BMS, 2016; ¹²Abbvie Ltd., 2016; ¹³Roche Registration Limited, 2015).

Sowohl Dolutegravir als auch die dargestellten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet werden (⁷Janssen-Cilag International NV, 2016; ⁹MSD, 2014; ¹⁴DAIG, et al., 2013). Die Darstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie vergleichbarer Therapien ist so aufgesetzt, dass ein Vergleich von Dolutegravir als einzelner Komponente in einem Regime möglich ist. Dementsprechend liegt der Fokus bei der Darstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf einzelnen Substanzen, genauer „third agents“, und nicht auf kompletten Regimen (vgl. Abschnitt 3.1.1).

Bei nicht vorbehandelten Patienten sind die in Frage kommenden Substanzen durch die G-BA Beratung (²G-BA, 2016) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eindeutig definiert. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie bei vorbehandelten Patienten, nämlich „eine individuelle antiretrovirale Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen“ bedarf jedoch einer Operationalisierung (²G-BA, 2016). Aus Gründen einer vereinfachten Darstellung wurde nur ein Teil der Therapieoptionen im Anwendungsgebiet dargestellt. Eine vollständige Auflistung aller zugelassenen Arzneimittel für Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren findet sich in Modul 3.2, Tabelle 3-6..

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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe 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	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren			
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht (Tabelle 3-13)	365
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Nevirapin (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Lopinavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren^a			
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Nevirapin (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Darunavir + Ritonavir	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6	Kontinuierlich Dosierung erfolgt	365

(zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahren	abhängig vom Körpergewicht	
Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Lopinavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Enfuvirtid (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Kontinuierlich Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Die Definition des G-BA der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren wurde vom G-BA nicht weiter operationalisiert. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Therapieoptionen im Anwendungsgebiet wurde nur eine Auswahl an in Frage kommender Therapien dargestellt. Diese Liste orientiert sich ferner an dem Dossier zu Tivicay® (¹VüV, 2014) und der G-BA Beratung vom 28.11.2016 (²G-BA, 2016)</p>			

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 in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: 20 mg Obere Grenze: 50 mg	Untere Grenze: 0,020 g DDD * 365 Tage = 7,3 g pro Jahr Obere Grenze: 0,050 g DDD * 365 Tage = 18,25 g pro Jahr
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: 250 mg Obere Grenze: 600 mg	Untere Grenze: 0,25 g DDD * 365 Tage = 91,25 g pro Jahr Obere Grenze: 0,6g DDD * 365 Tage = 219 g pro Jahr
Nevirapin (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: 200 mg Obere Grenze: 400 mg	Untere Grenze: 0,2 g DDD * 365 Tage = 73 g pro Jahr Obere Grenze: 0,4 g DDD * 365 Tage = 146 g pro Jahr
Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: Darunavir: 600 mg Ritonavir: 100 mg Obere Grenze: Darunavir: 800 mg Ritonavir:	Untere Grenze: Darunavir: 0,6 g DDD * 365 Tage = 219 g pro Jahr Ritonavir: 0,1 g DDD * 365 Tage = 36,5 g pro Jahr Obere Grenze: Darunavir: 0,8 g DDD * 365 Tage = 292 g pro Jahr Ritonavir: 0,1 g DDD * 365 Tage = 36,5 g

			100 mg	pro Jahr
Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: Atazanavir: 200 mg Ritonavir: 100 mg Obere Grenze: Atazanavir: 300 mg Ritonavir: 100 mg	Untere Grenze: Atazanavir: 0,2 g DDD * 365 Tage = 73 g pro Jahr Ritonavir: 0,1 g DDD * 365 Tage = 36,5 g pro Jahr Obere Grenze: Atazanavir: 0,3 g DDD * 365 Tage = 109,5 g pro Jahr Ritonavir: 0,1 g DDD * 365 Tage = 36,5 g pro Jahr
Lopinavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: Lopinavir: 400 mg Ritonavir: 100 mg Obere Grenze: Lopinavir: 800 mg Ritonavir: 200 mg	Untere Grenze: Lopinavir: 0,4 g DDD * 365 Tage = 146 g pro Jahr Ritonavir: 0,1 g DDD * 365 Tage = 36,5 g pro Jahr Obere Grenze: Lopinavir: 0,8 g DDD * 365 Tage = 292 g pro Jahr Ritonavir: 0,2 g DDD * 365 Tage = 73 g pro Jahr
Vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren^a				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: 20 mg Obere Grenze: 50 mg	Untere Grenze: 0,020 g DDD * 365 Tage = 7,3 g pro Jahr Obere Grenze: 0,050 g DDD * 365 Tage = 18,25 g pro Jahr
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: 250 mg Obere Grenze: 600 mg	Untere Grenze: 0,25 g DDD * 365 Tage = 91,25 g pro Jahr Obere Grenze: 0,6g DDD * 365 Tage = 219 g pro Jahr

Nevirapin (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: 200 mg Obere Grenze: 400 mg	Untere Grenze: 0,2 g DDD * 365 Tage = 73 g pro Jahr Obere Grenze: 0,4 g DDD * 365 Tage = 146 g pro Jahr
Darunavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: Darunavir: 600 mg Ritonavir: 100 mg Obere Grenze: Darunavir: 800 mg Ritonavir: 100 mg	Untere Grenze: Darunavir: 0,6 g DDD * 365 Tage = 219 g pro Jahr Ritonavir: 0,1 g DDD * 365 Tage = 36,5 g pro Jahr Obere Grenze: Darunavir: 0,8 g DDD * 365 Tage = 292 g pro Jahr Ritonavir: 0,1 g DDD * 365 Tage = 36,5 g pro Jahr
Atazanavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: Atazanavir: 200 mg Ritonavir: 100 mg Obere Grenze: Atazanavir: 300 mg Ritonavir: 100 mg	Untere Grenze: Atazanavir: 0,2 g DDD * 365 Tage = 73 g pro Jahr Ritonavir: 0,1 g DDD * 365 Tage = 36,5 g pro Jahr Obere Grenze: Atazanavir: 0,3 g DDD * 365 Tage = 109,5 g pro Jahr Ritonavir: 0,1 g DDD * 365 Tage = 36,5 g pro Jahr
Lopinavir + Ritonavir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: Lopinavir: 400 mg Ritonavir: 100 mg Obere Grenze:	Untere Grenze: Lopinavir: 0,4 g DDD * 365 Tage = 146 g pro Jahr Ritonavir: 0,1 g DDD * 365 Tage = 36,5 g pro Jahr Obere Grenze:

			Lopinavir: 800 mg Ritonavir: 200 mg	Lopinavir: 0,8 g DDD * 365 Tage = 292 g pro Jahr Ritonavir: 0,2 g DDD * 365 Tage = 73 g pro Jahr
Raltegravir (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: 200 mg Obere Grenze: 600 mg	Untere Grenze: 0,2 g DDD * 365 Tage = 73 g pro Jahr Obere Grenze: 0,6 g DDD * 365 Tage = 219 g pro Jahr
Enfuvirtid (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	365	Untere Grenze: 200 mg Obere Grenze: 600 mg	Untere Grenze: 0,054 g DDD * 365 Tage = 19,71 g pro Jahr Obere Grenze: 0,18 g DDD * 365 Tage = 65,7 g pro Jahr
a: Die Definition des G-BA der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren wurde vom G-BA nicht weiter operationalisiert. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Therapieoptionen im Anwendungsgebiet wurde nur eine Auswahl an in Frage kommender Therapien dargestellt. Diese Liste orientiert sich ferner an dem Dossier zu Tivicay® (¹ ViiV, 2014) und der G-BA Beratung vom 28.11.2016 (² G-BA, 2016)				

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 die Dosierung von Dolutegravir für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren gewichtsabhängig ist, wurden die Angaben zur Dosierung gemäß der Fachinformation von Tivicay (⁴ViiV, 2017) dargestellt und eine untere sowie eine obere Grenze basierend auf Tabelle 3-13 angegeben.

Die Angaben für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (⁵BMS, 2016;⁶Boehringer Ingelheim International GmbH, 2016;⁷Janssen-Cilag International NV, 2016;⁸Abbvie Ltd., 2016;⁹MSD, 2014;¹⁰Janssen-Cilag International NV, 2016;¹¹BMS, 2016;¹²Abbvie Ltd., 2016;¹³Roche Registration Limited, 2015) Da die Dosierung von Efavirenz, Nevirapin, Darunavir und Atazanavir, Lopinavir, Enfuvirtid und Raltegravir für Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren analog zu Dolutegravir körperrgewichtabhängig erfolgt, wurden für die Angaben zur Dosierung vereinfachend eine untere sowie eine obere Grenze gemäß Fachinformation dargestellt.

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. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 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 pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren		
Dolutegravir (Tivicay [®]) (zu bewertendes Arzneimittel)	30 St. TIVICAY 10 mg 145,07 €	30 St. TIVICAY 10 mg 143,30 €
	30 St. TIVICAY 25 mg 362,67 €	30 St. TIVICAY 25 mg 360,90 €
	90 St. TIVICAY 50 mg 2.134,88 €	90 St. TIVICAY 50 mg 2.133,11 €
Efavirenz (Sustiva [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	30 St. SUSTIVA 50 mg 45,29 €	30 St. SUSTIVA 50 mg 41,62 €
	30 St. SUSTIVA 100 mg 79,59 €	30 St. SUSTIVA 100 mg 72,46 €
	90 St. SUSTIVA 200 mg 422,55 €	90 St. SUSTIVA 200 mg 397,99 €
	90 St. Efavirenz Aurobindo 600 mg 679,88 €	90 St. Efavirenz Aurobindo 600 mg 646,37 €
Nevirapin (Viramune [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	240 ml VIRAMUNE 50mg/5 ml 115,88 €	240 ml VIRAMUNE 50mg/5 ml 108,30 €
Darunavir (Prezista [®]) + Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Darunavir: 200 ml PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen 714,12 €	Darunavir: 200 ml PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen 673,42 €

	Ritonavir: 90 St. NORVIR 100mg Filmtabletten 169,94 €	Ritonavir: 90 St. NORVIR 100mg Filmtabletten 159,37 €
Atazanavir (Reyataz [®]) + Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Atazanavir: 60 St. REYATAZ 200 mg Hartkapseln 896,37 € Atazanavir: 90 St. REYATAZ 300 mg Hartkapseln 2.510,60 € Ritonavir: 90 St. NORVIR 100mg Filmtabletten 169,94 €	Atazanavir: 60 St. REYATAZ 200 mg Hartkapseln 784,84 Atazanavir: 90 St. REYATAZ 300 mg Hartkapseln 2.368,72 € Ritonavir: 90 St. NORVIR 100mg Filmtabletten 159,37 €
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	5x60 ml KALETRA 80mg + 20mg/ml Lösung zum Einnehmen 792,60 € 360 St. KALETRA 200 mg/50 mg Filmtabletten 2.530,64 €	5x60 ml KALETRA 80mg + 20mg/ml Lösung zum Einnehmen 725,96 € 360 St. KALETRA 200 mg/50 mg Filmtabletten 2.317,17 €
Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥6 Jahren bis <12 Jahren		
Abacavir / Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan)	90 St. ABACAVIR/Lamivudin Hormosan 600 mg/300 mg Filmtab. 1.798,54 €	90 St. ABACAVIR/Lamivudin Hormosan 600 mg/300 mg Filmtab. 1.685,67 €
Emtricitabin (Emtriva [®])	30 St. Emtriva 200 mg Hartkapseln Flasche 302,41 €	30 St. Emtriva 200 mg Hartkapseln Flasche 278,26 €
Zidovudin (ZIDOVUDIN Aurobindo)	100 St. ZIDOVUDIN Aurobindo 100mg Hartkapseln 191,53 €	100 St. ZIDOVUDIN Aurobindo 100mg Hartkapseln 181,19 €
Vorbehandelte Kinder im Alter von ≥6 Jahren bis <12 Jahren^a		
Dolutegravir (zu bewertendes	30 St.	30 St.

Arzneimittel)	TIVICAY 10 mg 145,07 € 30 St. TIVICAY 25 mg 362,67 € 90 St. TIVICAY 50 mg 2.134,88 €	TIVICAY 10 mg 143,30 € 30 St. TIVICAY 25 mg 360,90 € 90 St. TIVICAY 50 mg 2.133,11 €
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	30 St. SUSTIVA 50 mg 45,29 € 30 St. SUSTIVA 100 mg 79,59 € 90 St. SUSTIVA 200 mg 422,55 € 90 St. Efavirenz Aurobindo 600 mg 679,88 €	30 St. SUSTIVA 50 mg 41,62 € 30 St. SUSTIVA 100 mg 72,46 € 90 St. SUSTIVA 200 mg 397,99 € 90 St. Efavirenz Aurobindo 600 mg 646,37 €
Nevirapin (Viramune®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	240 ml VIRAMUNE 50mg/5 ml 115,88 €	240 ml VIRAMUNE 50mg/5 ml 108,30 €
Darunavir (Prezista®) + Ritonavir (Norvir®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Darunavir: 200 ml PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen 714,12 € Ritonavir: 90 St. NORVIR 100mg Filmtabletten 169,94 €	Darunavir: 200 ml PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen 673,42 € Ritonavir: 90 St. NORVIR 100mg Filmtabletten 159,37 €
Atazanavir (Reyataz®) + Ritonavir (Norvir®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Atazanavir: 60 St. REYATAZ 200 mg Hartkapseln 896,37 € Atazanavir: 90 St.	Atazanavir: 60 St. REYATAZ 200 mg Hartkapseln 784,84 Atazanavir: 90 St.

	REYATAZ 300 mg Hartkapseln 2.510,60 € Ritonavir: 90 St. NORVIR 100mg Filmtabletten 169,94 €	REYATAZ 300 mg Hartkapseln 2.368,72 € Ritonavir: 90 St. NORVIR 100mg Filmtabletten 159,37 €
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	5x60 ml KALETRA 80mg + 20mg/ml Lösung zum Einnehmen 792,60 € 360 St. KALETRA 200 mg/50 mg Filmtabletten 2.530,64 €	5x60 ml KALETRA 80mg + 20mg/ml Lösung zum Einnehmen 725,96 € 360 St. KALETRA 200 mg/50 mg Filmtabletten 2.317,17 €
Raltegravir (Isentress®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	60 St. ISENTRESS 100mg Kautabletten 229,46 € 60 St. ISENTRESS 100mg Granulat 229,46 €	60 St. ISENTRESS 100mg Kautabletten 215,59 € 60 St. ISENTRESS 100mg Granulat 215,59 €
Enfuvirtid (Fuzeon®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	60 St. FUZEON 90 mg/ml Plv.u.Lsm.z.H.e.Inj.-Lsg.Dsfl. 2.349,70 €	60 St. FUZEON 90 mg/ml Plv.u.Lsm.z.H.e.Inj.-Lsg.Dsfl. 2.073,39 €
Vorbehandelte Kinder im Alter von ≥6 Jahren bis <12 Jahren		
Abacavir / Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Hormosan)	90 St. ABACAVIR/Lamivudin Hormosan 600 mg/300 mg Filmtab. 1.798,54 €	90 St. ABACAVIR/Lamivudin Hormosan 600 mg/300 mg Filmtab. 1.685,67 €
Emtricitabin (Emtriva®)	30 St. Emtriva 200 mg Hartkapseln Flasche 302,41 €	30 St. Emtriva 200 mg Hartkapseln Flasche 278,26 €
Zidovudin (ZIDOVUDIN Aurobindo)	100 St. ZIDOVUDIN Aurobindo 100mg Hartkapseln 191,53 €	100 St. ZIDOVUDIN Aurobindo 100mg Hartkapseln 181,19 €
a: Die Definition des G-BA der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Kindern im Alter von ≥6 Jahren bis <12 Jahren wurde vom G-BA nicht weiter operationalisiert. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher		

Therapieoptionen im Anwendungsgebiet wurde nur eine Auswahl an in Frage kommender Therapien dargestellt. Diese Liste orientiert sich ferner an dem Dossier zu Tivicay® (¹ViiV, 2014) und der G-BA Beratung vom 28.11.2016 (²G-BA, 2016)

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

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurde jeweils die größte und wirtschaftlichste Packung gewählt. Importarzneimittel wurden nicht berücksichtigt. Die angegebenen Preise basieren auf der LauerTaxe Stand 15.01.2017 (¹⁵Lauer Fischer GmbH, 2017) Für die Dolutegravir Wirkstärken 10 mg und 25 mg wurden die geplanten Apothekenverkaufspreise für die Packungen angegeben, die in Verbindung mit der Indikationserweiterung auf den Markt gebracht werden.

Tabelle 3-16 beinhaltet die Kosten für die GKV des zu bewertenden Wirkstoffes auf Basis des Apothekenverkaufspreises inkl. MwSt. abzüglich Apothekenrabatts von 1,77 € gemäß §130 SGB V. Da der Preis von Dolutegravir 50 mg gemäß §130a Abs. 8 Satz 4 Halbsatz 2 SGB V abgelöst wurde, entfällt ein Herstellerrabatt gemäß §130a Abs. 1 SGB V für diese Wirkstärke (¹⁵Lauer Fischer GmbH, 2017). Gleiches gilt für die in Verbindung mit der Indikationserweiterung neu in den Verkehr gebrachten Wirkstärken 10 mg und 25 mg.

Für Tivicay® ergeben sich demnach folgende Kosten pro Packung für die GKV:

Tivicay® 10 mg Filmtabletten, 30 St.

- Apothekenabgabepreis = 145,07 €
- Apothekenrabatt gemäß §130 SGB V = 1,77 €

Daraus ergeben sich die Kosten der GKV pro Packung von 145,07 € - 1,77 € = **143,30 €**.

Tivicay® 25 mg Filmtabletten, 30 St.

- Apothekenabgabepreis = 362,66 €
- Apothekenrabatt gemäß §130 SGB V = 1,77 €

Daraus ergeben sich die Kosten der GKV pro Packung von 362,66 € - 1,77 € = **360,89 €**.

Tivicay® 50 mg Filmtabletten, 90 St.

- Apothekenabgabepreis = 2134,88 €
- Apothekenrabatt gemäß §130 SGB V = 1,77 €

Daraus ergeben sich die Kosten der GKV pro Packung von 2134,88 € - 1,77 € = **2133,11 €**.

Beispielhaft für die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird weiterhin die Berechnung der den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten für Efavirenz 600 mg (Sustiva®) dargestellt. Die Kosten für die GKV ergeben sich aus dem Apothekenverkaufspreis inkl. MwSt. abzüglich Apothekenrabatts von 1,77 € gemäß §130 SGB V und abzüglich

Herstellerabschlag gemäß §130a Abs. 1 SGB V. Diese Berechnung erfolgte analog für die übrigen Substanzen (¹⁵Lauer Fischer GmbH, 2017).

Efavirenz Aurobindo 600mg Filmtabletten, 90 St.

Die Kosten für Efavirenz Aurobindo 600mg Filmtabletten, 90St. setzen sich gemäß Angaben der Lauer Taxe (Stand 15. Januar 2017) wie folgt zusammen:

- Apothekenabgabepreis = 679,88 €
- Herstellerrabatt gemäß § 130a SGB V = 31,74 €
- Apothekenrabatt gemäß §130 SGB V = 1,77 €

Daraus ergeben sich die Kosten der GKV pro Packung von 679,88 € - 31,74 € - 1,77 € = 646,37 €.

Die Kosten für die Backbone Therapie werden vollständigshalber mit angegeben. Für den Vergleich der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie spielen sie keine Rolle, da sowohl das zu bewertende Arzneimittel, als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie, in Kombination mit zwei NRTI empfohlen sind (⁷Janssen-Cilag International NV, 2016; ⁹MSD, 2014; ¹⁴DAIG, et al., 2013).

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 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen

Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: 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
Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		
Nevirapin (Viramune®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		
Darunavir (Prezista®) + Ritonavir (Norvir®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		
Atazanavir (Reyataz®) + Ritonavir (Norvir®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		
Vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren^a				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		
Nevirapin (Viramune®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		

Darunavir (Prezista®) + Ritonavir (Norvir®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		
Atazanavir (Reyataz®) + Ritonavir (Norvir®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		
Raltegravir (Isentress®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		
Enfuvirtid (Fuzeon®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine		
a: Die Definition des G-BA der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren wurde vom G-BA nicht weiter operationalisiert. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Therapieoptionen im Anwendungsgebiet wurde nur eine Auswahl an in Frage kommender Therapien dargestellt. Diese Liste orientiert sich ferner an dem Dossier zu Tivicay® (¹ ViiV, 2014) und der G-BA Beratung vom 28.11.2016 (² G-BA, 2016)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Da bei der Anwendung von Dolutegravir, Efavirenz, Nevirapin, Darunavir, Raltegravir, Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir und Enfuvirtid entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, und dieses auch in den bisherigen Beschlüssen des G-BA zu Tivicay®, Edurant®, Eviplera® und Stribild® so dargestellt wurde (¹⁶G-BA, 2014; ¹⁷G-BA, 2012; ¹⁸G-BA, 2016; ¹⁹G-BA, 2014; ²⁰G-BA, 2013), sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen (⁴ViiV, 2017; ⁵BMS, 2016; ⁶Boehringer Ingelheim International GmbH, 2016; ⁷Janssen-Cilag International NV, 2016; ⁸Abbvie Ltd., 2016; ⁹MSD, 2014; ¹⁰Janssen-Cilag International NV, 2016; ¹¹BMS, 2016; ¹³Roche Registration Limited, 2015; ²¹Abbvie Ltd., 2016). Die Leitlinien empfehlen generell vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie eine genotypische Resistenztestung sowie eine Testung auf HLA-B*5701, um eine optimal wirksame Therapie für ein Kind zu wählen (¹⁴DAIG, et al., 2013).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation bestehen keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Aus diesem Grund sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (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 3-19: 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
Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine	0	0
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine	0	0
Nevirapin (Viramune [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine	0	0
Darunavir (Prezista [®]) + Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine	0	0
Atazanavir (Reyataz [®]) + Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine	0	0
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine	0	0
Vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren^a				
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine	0	0
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine	0	0
Nevirapin (Viramune [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine	0	0
Darunavir	Vorbehandelte Kinder im Alter von	keine	0	0

(Prezista [®]) + Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	über 6 Jahren			
Atazanavir (Reyataz [®]) + Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine	0	0
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine	0	0
Raltegravir (Isentress [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine	0	0
Enfuvirtid (Fuzeon [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	keine	0	0
a: Die Definition des G-BA der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren wurde vom G-BA nicht weiter operationalisiert. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Therapieoptionen im Anwendungsgebiet wurde nur eine Auswahl an in Frage kommender Therapien dargestellt. Diese Liste orientiert sich ferner an dem Dossier zu Tivicay [®] (¹ ViiV, 2014) und der G-BA Beratung vom 28.11.2016 (² G-BA, 2016)				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: 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
Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von ≥6 Jahren bis <12 Jahren			
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>3.486,96 €</u> Obere Grenze: <u>8.650,95 €</u>	Untere Grenze: <u>383.565,60 €</u> Obere Grenze: <u>951.604,50 €</u>
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>2.120,45 €</u> = 506,38 € + 1.614,07 € Obere Grenze: <u>2.621,39 €</u>	Untere Grenze: <u>233.249,50 €</u> Obere Grenze: <u>288.352,90 €</u>
Nevirapin (Viramune [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>3.294,13 €</u> Obere Grenze: <u>6.588,25 €</u>	Untere Grenze: <u>362.353,75 €</u> Obere Grenze: <u>724.707,50 €</u>
Darunavir (Prezista [®]) + Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>8.020,28 €</u> = 7.373,95 € + 646,33 € Obere Grenze: <u>10.478,27 €</u> = 9.831,93 € 646,33 €	Untere Grenze: <u>882.231,12 €</u> Obere Grenze: <u>1.152.609,25 €</u>
Atazanavir (Reyataz [®]) + Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>5.790,28 €</u> = 5.143,95 € + 646,33 € Obere Grenze: <u>8.362,25 €</u> = 7.715,92 € + 646,33 €	Untere Grenze: <u>636.930,68 €</u> Obere Grenze: <u>919.847,65 €</u>
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Nicht vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>4.698,71 €</u>	Untere Grenze: <u>516.857,64 €</u>

		Obere Grenze: <u>9.397,41 €</u>	Obere Grenze: <u>1.033.715,28 €</u>
Vorbehandelte Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren^b			
Dolutegravir (zu bewertendes Arzneimittel)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>3.486,96 €</u> Obere Grenze: <u>8.650,95 €</u>	Untere Grenze: <u>383.565,60 €</u> Obere Grenze: <u>951.604,50 €</u>
Efavirenz (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>2.120,45 €</u> = 506,38 € + 1.614,07 € Obere Grenze: <u>2.621,39 €</u>	Untere Grenze: <u>233.249,50 €</u> Obere Grenze: <u>288.352,90 €</u>
Nevirapin (Viramune [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>3.294,13 €</u> Obere Grenze: <u>6.588,25 €</u>	Untere Grenze: <u>362.353,75 €</u> Obere Grenze: <u>724.707,50 €</u>
Darunavir (Prezista [®]) + Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>8.020,28 €</u> = 7.373,95 € + 646,33 € Obere Grenze: <u>10.478,27 €</u> = 9.831,93 € 646,33 €	Untere Grenze: <u>882.231,12 €</u> Obere Grenze: <u>1.152.609,25 €</u>
Atazanavir (Reyataz [®]) + Ritonavir (Norvir [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>5.790,28 €</u> = 5.143,95 € + 646,33 € Obere Grenze: <u>8.362,25 €</u> = 7.715,92 € + 646,33 €	Untere Grenze: <u>636.930,68 €</u> Obere Grenze: <u>919.847,65 €</u>
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra [®]) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>4.698,71 €</u> Obere Grenze: <u>9.397,41 €</u>	Untere Grenze: <u>516.857,64 €</u> Obere Grenze: <u>1.033.715,28 €</u>

Raltegravir (Isentress®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>2.623,01 €</u> Obere Grenze: <u>7.869,04 €</u>	Untere Grenze: <u>288.531,28 €</u> Obere Grenze: <u>865.593,85 €</u>
Enfuvirtid (Fuzeon®) (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Vorbehandelte Kinder im Alter von über 6 Jahren	Untere Grenze: <u>7.567,87 €</u> Obere Grenze: <u>25.226,25 €</u>	Untere Grenze: <u>832.466,09 €</u> Obere Grenze: <u>2.774.886,95 €</u>
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Definition des G-BA der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei vorbehandelten Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren wurde vom G-BA nicht weiter operationalisiert. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Therapieoptionen im Anwendungsgebiet wurde nur eine Auswahl an in Frage kommender Therapien dargestellt. Diese Liste orientiert sich ferner an dem Dossier zu Tivicay® (¹ViiV, 2014) und der G-BA Beratung vom 28.11.2016 (²G-BA, 2016)</p>			

Da alle angegeben Arzneimittel bei Kindern im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren gewichtsabhängig dosiert werden, werden für die Kosten der GKV pro Patient sowie der GKV insgesamt eine untere und eine obere Grenze gemäß Tabelle 3-15 angegeben. Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basiert auf den Angaben in Abschnitt 3.2.4.

Die Jahrestherapiekosten, die in der GKV pro Patient anfallen, ergeben sich dann jeweils aus den in Tabelle 3-16 angegeben Kosten pro Packung auf AVP-Ebene nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro.

Die Kosten für eine Backbone Therapie werden hier nicht angegeben. Für den Vergleich der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie spielen sie keine Rolle, da es sich sowohl bei Dolutegravir, als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie um INI, NNRTI oder PI handelt, für die jeweils die Kombination mit zwei NRTI empfohlen wird (⁷Janssen-Cilag International NV, 2016;⁹MSD, 2014;¹⁴DAIG, et al., 2013).

Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels, der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie der hier dargestellten vergleichbaren Therapien pro Patient und für die GKV insgesamt wurde auf zwei Nachkommastellen gerundet.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie

insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Behandlung HIV-infizierter Kinder in Deutschland wird überwiegend in 14 pädiatrischen HIV-Ambulanzen durchgeführt, die sich als Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) zusammengeschlossen haben (²²PAAD, 2016). Es wird davon ausgegangen, dass der Umsatzanteil im stationären Bereich gering bleibt.

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

Die Berechnung der Versorgungsanteile für Dolutegravir im erweiterten Anwendungsgebiet orientiert sich an Dolutegravir für Erwachsene und Jugendliche im Alter von über 12 Jahren. Zum aktuellen Stand beträgt der Marktanteil von Dolutegravir unter den „third-agents“ ca. 25%. Da die Therapieoptionen bei Kindern jedoch eingeschränkter sind, kann von einem höheren Marktanteil ausgegangen werden.

In der Fachinformation von Dolutegravir ist in Abschnitt 4.3 abgesehen von möglichen Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteil des Präparates nur eine Kontraindikation aufgeführt, nämlich die gleichzeitige Anwendung mit Dofetilid (⁴ViiV, 2017). Dieser Wirkstoff ist jedoch in Deutschland nicht zugelassen. Die Zielpopulation wird somit also nicht durch Kontraindikationen eingeschränkt.

Basierend auf der erwarteten Entwicklung der Prävalenz, dem hohen medizinischen Bedarf in dieser Patientenpopulation, der bereits zugelassenen Arzneimittel und erwarteter weiterer Zulassungen, und der im vorherigen Abschnitt genannten Faktoren, schätzt ViiV Healthcare den Versorgungsanteil von Dolutegravir für Kinder im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren auf ca. 35% basierend auf der in Abschnitt 3.2.4 dargelegten Zielpopulation von 110 Kindern.

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.

Basierend auf der erwarteten Entwicklung der Prävalenz, weiterer Zulassungen in dieser Population sowie der in Zukunft an Bedeutung gewinnender Prophylaxe ist davon auszugehen, dass die voraussichtlichen Kosten der GKV für Dolutegravir in den neu in Verkehr gebrachten Wirkstärken 10 mg und 25 mg über die Jahre nicht ansteigen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer Taxe (Stand 15. Januar 2017) entnommen. Angaben zur Dosierung sowie zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die angegebenen Kosten für die GKV basieren auf eigenen Berechnungen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

Referenzliste

1. ViiV, ViiV Healthcare. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dolutegravir (Tivicay®) Modul 3 A 2014 07.02.2014. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-453/20140207_Modul3_Dolutegravir.pdf.

2. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2016-B-133 - Dolutegravir zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV). 2016 28.11.2016. Report No.

3. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; ÖAIG, Österreichische AIDS-Gesellschaft ; DGIM, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin ; DSTIG, Deutsche STI-Gesellschaft; DGI, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie; GfV, Gesellschaft für Virologie, et al. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion 2015 11.01.2017. Available from: www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1...

4. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Tivicay 10 mg Filmtabletten, Tivicay 25 mg Filmtabletten, Tivicay 50 mg Filmtabletten 2017 Feb. 2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020003>.

5. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation SUSTIVA® 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/006149>.

6. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune ® 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen 2016 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/007441>.

7. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation PREZISTA® 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen 2016 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014318>.

8. Abbvie Ltd. Fachinformation Norvir® 100 mg Filmtabletten 2016 30.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/012355>.

9. MSD, Merck Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation ISENTRESS® 100 mg Kautabletten; ISENTRESS® 25 mg Kautabletten 2014 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014420>.

10. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation EDURANT® 25 mg Filmtabletten 2016 20.12.2016. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/013490>.

11. BMS, Bristol-Myers Squibb Pharma GmbH & Co. KGaA. Fachinformation REYATAZ® 100 mg/- 150 mg/- 200 mg/- 300 mg Hartkapseln 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/008315>.

12. Abbvie Ltd. Fachinformation Kaletra® 100 mg/25 mg Filmtabletten 2016 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/010883>.

13. Roche Registration Limited. Fachinformation Fuzeon® 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 2015 16.01.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/api/search/fi/003617>.

14. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft; PAAD, Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS; DGPI, Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Leitlinie zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen 2013 09.01.2017. Available from: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20bei%20Kindern%20und%20Jugendlichen.pdf>.

15. Lauer Fischer GmbH. Preise HIV-Produkte (alle) 2017 16.01.2017. Available from: <https://www.cgm.com/lauer-fischer/index.de.jsp?id=522>.

16. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir 2014 30.08.2016. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/104/#tab/beschluesse>.

17. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin 2012 13.02.2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/28/#tab/beschluesse>.

18. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Rilpivirin (neues Anwendungsgebiet) 2016 13.02.2017. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/212/#tab/beschluesse>.

19. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet) 2014 13.02.2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2006/2014-06-19_AM-RL-XII_Rilpivirin-Kombi_2014-01-01-D-089_BAnz.pdf.

20. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil 2013 13.02.2017. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf.

21. Abbvie Ltd. Fachinformation Kaletra® 200 mg/50 mg Filmtabletten 2016 13.02.2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/009789>.

22. PAAD, Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS. Zentren der PAAD 2016 07.09.2016. Available from: <http://www.kinder-aids.de/zentren.htm>.

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.

In den folgenden Abschnitten zur qualitätsgesicherten Anwendung werden Ausschnitte aus der deutschen Fachinformation von Tivicay® zitiert. Verweise auf bestimmte Abschnitte und Tabellen beziehen sich jeweils auf Abschnitte und Tabellen der Fachinformation (¹ViiV, 2017).

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Dosierung*Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren*

Bei Patienten, die mit HIV-1 ohne Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind, wird die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Kinder (im Alter von 6 bis <12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 15 kg) anhand des Körpergewichts des Kindes ermittelt. Für Kinder, die mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind, sind keine ausreichenden Daten verfügbar, um eine Dosis für Dolutegravir zu empfehlen. Die Dosierungsempfehlungen nach Körpergewicht sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Kinder

Körpergewicht (kg)	Dosierung
15 bis < 20	20 mg einmal täglich (entspricht der Einnahme von zwei Tabletten zu je 10 mg)
20 bis < 30	25 mg einmal täglich
30 bis < 40	35 mg einmal täglich (entspricht der Einnahme von einer Tablette zu 25 mg und einer Tablette zu 10 mg)
40 oder mehr	50 mg einmal täglich

Die spezifische Dosierungsempfehlung für die 10 mg-Tablette sollte gemäß den Angaben in Tabelle 1 eingehalten werden. Dementsprechend sollte die einmal tägliche 50 mg Dosis nicht als fünf 10 mg-Tabletten gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Versäumte Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis von Tivicay versäumt, sollte er diese so schnell wie möglich nachholen, sofern die nächste Dosis nicht innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist. Wenn die nächste Dosis innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist, sollte der Patient die versäumte Einnahme nicht nachholen und stattdessen mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer ($Cl_{Kr} < 30$ ml/min, nicht unter Dialyse) Nierenfunktionsstörung ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich. Zu Dialysepatienten liegen keine Daten vor; Abweichungen bezüglich Pharmakokinetik sind bei dieser Patientengruppe jedoch nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A oder B) ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich. Zu Patienten mit schwerer

Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) liegen keine Daten vor; deshalb sollte Dolutegravir bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dolutegravir bei Kindern unter 6 Jahren bzw. mit einem Gewicht unter 15 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Für Kinder und Jugendliche, die mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind, sind keine ausreichenden Daten verfügbar, um eine Dosis für Dolutegravir zu empfehlen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tivicay kann mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Vorliegen einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte Tivicay bevorzugt zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um die Exposition zu erhöhen (insbesondere bei Patienten mit HIV mit einer Q148-Mutation) (siehe Abschnitt 5.2).

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Derzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Dolutegravir vor.

Die begrenzten Erfahrungen mit höheren Einzeldosen (bis zu 250 mg in gesunden Probanden) ließen keine spezifischen Symptome oder Anzeichen erkennen, welche über die als Nebenwirkungen aufgeführten hinausgehen.

Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder nach den Empfehlungen des jeweiligen nationalen Giftinformationszentrums richten, sofern vorhanden. Für eine Überdosierung von Dolutegravir ist keine spezifische Behandlung verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient die jeweils geeignete unterstützende Behandlung erhalten und entsprechend überwacht werden. Da Dolutegravir eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse in nennenswertem Maße entfernt wird.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Gleichzeitige Anwendung mit Dofetilid (siehe Abschnitt 4.5).

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

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Integrase-Inhibitor-Resistenz von besonderer Bedeutung

Bei der Entscheidung, Dolutegravir bei Vorliegen einer Integrase-Inhibitor-Resistenz anzuwenden, sollte berücksichtigt werden, dass die Aktivität von Dolutegravir beträchtlich eingeschränkt ist, wenn die Viruspopulation eine Mutation an der Position Q148 und ≥ 2 der Sekundärmutationen G140A/C/S, E138A/K/T, L74I aufweist (siehe Abschnitt 5.1). In welchem Ausmaß Dolutegravir bei Vorliegen einer solchen Integrase-Inhibitor-Resistenz eine zusätzliche Wirksamkeit bietet, ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Dolutegravir wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet waren. Bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag, der mit einem Anstieg an Leberenzymen einhergeht, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsoedem, Eosinophilie, Angioödem) sollten Dolutegravir und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. Wird die Behandlung mit Dolutegravir bzw. anderen in Betracht kommenden Arzneimitteln nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

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

Bei einigen Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wurden zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir erhöhte Leberfunktionswerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die klinisch-chemischen Leberwerte zu überwachen. Besondere Sorgfalt sollte bei der Einleitung bzw. bei der Fortführung einer wirksamen Therapie gegen Hepatitis B (unter Beachtung der einschlägigen Behandlungsleitlinien) angewendet werden, wenn bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion eine Behandlung mit Dolutegravir begonnen wird (siehe Abschnitt 4.8).

Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Dolutegravir oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung von HIV-infizierten Patienten besitzen.

Arzneimittelwechselwirkungen

Im Falle einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten Faktoren vermieden werden, die zu einer Reduktion der Dolutegravir-Exposition führen. Dazu zählt die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Dolutegravir-Exposition reduzieren (z. B. magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida, eisen- und calciumhaltige Ergänzungsmittel, Multivitaminpräparate und Enzym-induzierende Mittel, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Tipranavir/Ritonavir, Rifampicin, Johanniskraut und bestimmte Antiepileptika) (siehe Abschnitt 4.5).

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

Osteonekrose

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

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir

Im Falle einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten alle Faktoren vermieden werden, die zu einer Reduktion der Dolutegravir-Exposition führen.

Dolutegravir wird hauptsächlich über Metabolisierung via UGT1A1 eliminiert. Dolutegravir ist außerdem Substrat von UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp und BCRP; deshalb können Arzneimittel, die Induktoren dieser Enzyme sind, zu einer Abnahme der Dolutegravir-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir führen (siehe Tabelle 2). Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir und anderen Arzneimitteln, die diese Enzyme hemmen, kann zu einem Anstieg der Dolutegravir-Plasmakonzentration führen (siehe Tabelle 2).

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Antazida reduziert (siehe Tabelle 2).

Einfluss von Dolutegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In vivo hatte Dolutegravir keinen Einfluss auf das CYP3A4-Substrat Midazolam. Basierend auf den *In-vivo*- und/oder *In-vitro*-Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln ausübt, die Substrate der wichtigsten Enzyme oder Transporter, wie z. B. CYP3A4, CYP2C9 und P-gp, sind (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

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

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

Bekannte und theoretische Wechselwirkungen mit einer Auswahl antiretroviraler und nicht antiretroviraler Arzneimittel sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Dolutegravir und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 2 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „C_{max}“ maximale beobachtete Konzentration und „C_τ“ die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls.

Tabelle 2: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
HIV-1 Antivirale Arzneimittel		
<i>Nicht nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren senkt die Plasmakonzentration von Dolutegravir. Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene beträgt zweimal täglich 50 mg, wenn es zusammen mit Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren angewendet wird. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren sollte Dolutegravir mit Etravirin nicht ohne die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir angewendet werden (siehe unten in der Tabelle).
Lopinavir/Ritonavir + Etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir/Ritonavir + Etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

	RTV ↔	
Efavirenz	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % C_τ ↓ 75 %</p> <p>Efavirenz ↔ (historische Kontrollen) (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene zweimal täglich 50 mg. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden.</p> <p>Bei Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten andere Kombinationen ohne Efavirenz in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>
Nevirapin	<p>Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Aufgrund der Induktion wird eine Exposition erwartet, die mit der bei Efavirenz beobachteten vergleichbar ist).</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene zweimal täglich 50 mg. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden.</p> <p>Bei Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten andere Kombinationen ohne Nevirapin in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>
Rilpivirin	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 13 % C_τ ↑ 22 %</p> <p>Rilpivirin ↔</p>	<p>Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.</p>
<i>Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofovir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % C_τ ↓ 8 %</p> <p>Tenofovir ↔</p>	<p>Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.</p>
<i>Protease-Inhibitoren</i>		
Atazanavir	<p>Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % C_τ ↑ 180 %</p>	<p>Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.</p> <p>In Kombination mit Atazanavir sollte Tivicay nicht höher als zweimal täglich</p>

	Atazanavir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	50 mg dosiert werden (siehe Abschnitt 5.2), da hierfür keine Daten vorliegen.
Atazanavir/Ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. In Kombination mit Atazanavir sollte Tivicay nicht höher als zweimal täglich 50 mg dosiert werden (siehe Abschnitt 5.2), da hierfür keine Daten vorliegen.
Tipranavir/Ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tipranavir/Ritonavir beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene zweimal täglich 50 mg. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichts-basierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte diese Kombination vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Fosamprenavir/ Ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich, wenn keine Integrase-Inhibitor-Resistenz vorliegt. Bei einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten andere Kombinationen ohne Fosamprenavir/Ritonavir in Betracht gezogen werden.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir/Ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Andere antivirale Arzneimittel		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25 % C _{max} ↑ 19 % C _τ ↑ 37 % Telaprevir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung des Enzyms CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 8 % Boceprevir ↔ (historische Kontrollen)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir veränderte die Plasmakonzentration von Dolutegravir nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Dolutegravir veränderte nicht die Plasmakonzentration von Daclatasvir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Andere Arzneimittel		
<i>Antiarrhythmika</i>		
Dofetilid	Dofetilid ↑ (Nicht untersucht. Durch die Hemmung des OCT2-Transporters ist ein Anstieg möglich.)	Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir und Dofetilid ist aufgrund der potentiell lebensbedrohenden Toxizität durch hohe Dofetilid-Konzentrationen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Antiepileptika</i>		
Carbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene beträgt zweimal täglich 50 mg, wenn es zusammen mit Carbamazepin angewendet wird. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren sollten, wenn möglich, Alternativen zu Carbamazepin angewendet werden.

Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene beträgt zweimal täglich 50 mg, wenn es zusammen mit diesen Induktoren des Metabolismus angewendet wird. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren sollten, wenn möglich, alternative Kombinationen ohne diese Induktoren des Metabolismus angewendet werden.
<i>Azol-Antimykotika</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. Auf Basis von Daten anderer CYP3A4-Hemmer wird kein merklicher Anstieg erwartet.
<i>Phytopharmaka</i>		
Johanniskraut	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene beträgt zweimal täglich 50 mg, wenn es zusammen mit Johanniskraut angewendet wird. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren sollten, wenn möglich, alternative Kombinationen ohne Johanniskraut angewendet werden.
<i>Antazida und Ergänzungsmittel</i>		
Magnesium-/aluminiumhaltige Antazida	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Magnesium- und aluminiumhaltige Antazida sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Dolutegravir genommen werden (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor).
Calciumhaltige Ergänzungsmittel	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Calciumhaltige Ergänzungsmittel, eisenhaltige Ergänzungsmittel und Multivitaminpräparate sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Dolutegravir genommen werden (mindestens 2 Stunden danach

Eisenhaltige Ergänzungsmittel	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	oder 6 Stunden davor).
Multivitamin- präparate	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
<i>Kortikosteroide</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin	Metformin ↑ Bei gleichzeitiger Anwendung mit einmal täglich 50 mg Dolutegravir: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Bei gleichzeitiger Anwendung mit zweimal täglich 50 mg Dolutegravir: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels aufrecht zu halten. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion sollte bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, da bei diesen Patienten das Risiko für eine Laktatazidose durch die erhöhte Metformin-Konzentration erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Arzneimittel gegen Mykobakterien</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene zweimal täglich 50 mg, wenn keine Integrase-Inhibitor-Resistenz vorliegt. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden.

		Bei einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte diese Kombination vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) und Norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir hat keinen pharmakodynamischen Effekt auf das luteinisierende Hormon (LH), das follikelstimulierende Hormon (FSH) und Progesteron. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Einnahme von Dolutegravir nicht erforderlich.
<i>Analgetika</i>		
Methadon	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Für beide Arzneimittel ist eine Anpassung der Dosis nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil basiert auf den gepoolten Daten aus klinischen Phase-IIb- und Phase-III-Studien mit 1.222 nicht vorbehandelten Patienten, 357 vorbehandelten, Integrase-Inhibitor-naiven Patienten sowie 264 Patienten mit vorherigem Therapieversagen unter einem Integrase-Inhibitor (einschließlich Integrase-Inhibitor-Resistenz). Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die bei einem einzigen Patienten auftrat, war eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hautausschlag und schwerer Leberbeteiligung (siehe Abschnitt 4.4). Die am häufigsten bei der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen waren Übelkeit (13 %), Durchfall (18 %) und Kopfschmerzen (13 %).

Das Sicherheitsprofil war in den verschiedenen, oben genannten Behandlungsgruppen ähnlich.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Anwendung von Dolutegravir stehend eingestuft werden, sind nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 3: Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4)
	Gelegentlich	Immun-Rekonstitutions-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)**
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlafstörungen
	Häufig	Anormale Träume
	Häufig	Depression
	Gelegentlich	Suizidgedanke oder Suizidversuch (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychischer Erkrankung)
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Sehr häufig	Durchfall
	Häufig	Erbrechen
	Häufig	Blähungen
	Häufig	Schmerzen im Oberbauch
	Häufig	Abdominale Schmerzen
	Häufig	Abdominale Beschwerden
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag
	Häufig	Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie
	Gelegentlich	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Abgeschlagenheit
Untersuchungen	Häufig	Anstiege der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)
	Häufig	Anstiege der Kreatin-Phosphokinase (CPK)

** siehe unter Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Änderungen der Laborwerte

Innerhalb der ersten Behandlungswoche mit Dolutegravir traten erhöhte Serum-Kreatininwerte auf, die über 48 Wochen stabil blieben. Nach 48 Behandlungswochen wurde eine mittlere Änderung von 9,96 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Die Anstiege der Kreatininwerte waren bei den verschiedenen Hintergrundtherapien vergleichbar. Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant erachtet, da sie nicht auf eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate zurückgehen.

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

In die Phase-III-Studien konnten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion eingeschlossen werden, sofern die Ausgangswerte der Leberfunktionstests nicht über dem Fünffachen der oberen Normbereichsgrenze (ULN) lagen. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar mit jenem bei Patienten ohne Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion, obwohl in der Untergruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in allen Behandlungsarmen die Rate von AST- und ALT-Wertveränderungen höher war. Erhöhte, mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbare Leberfunktionswerte wurden bei einigen Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir beobachtet, insbesondere in Fällen, in denen die Therapie der Hepatitis B abgebrochen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann sich eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow) wurde berichtet; der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Den begrenzten verfügbaren Daten zufolge traten bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis < 18 Jahren und mit einem Mindestgewicht von 15 kg) keine Nebenwirkungen auf, die über die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen hinausgehen.“

Ende des Zitats aus der Fachinformation.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß der Angaben in Annex II des EPAR (Abschnitt B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) (²EC, 2017) und des Abschnitts 4.2 der Fachinformation von Tivicay[®] sollte Tivicay[®] von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt (¹ViiV, 2017).

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt V.3 *Summary of risk minimisation measures* des EU-Risk-Management-Plans) (³EU, 2016) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte der Produktinformationstexte, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.

In der folgenden Tabelle werden die einzelnen identifizierten Risiken aufgeführt und angegeben, wie die Maßnahmen zur Risikominimierung in der Fachinformation für Tivicay® (¹ViiV, 2017) umgesetzt sind. Bei dieser Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle „V.3 Summary of risk minimisation measures des EU-Risk-Management-Plans (³EU, 2016); in kursiver Schrift sind zusätzlich die entsprechenden Passagen aus der Fachinformation zu Tivicay® (¹ViiV, 2017) eingefügt, soweit sie für Kinder von ≥ 6 bis < 12 Jahren relevant sind.

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung
wichtige identifizierte Risiken	
Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR)	<p>Die Kontraindikation bei Patienten, die überempfindlich auf DTG reagieren ist in Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthalten. Ein Warnhinweis zur Überempfindlichkeitsreaktion ist im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Die Überempfindlichkeitsreaktion als Nebenwirkung ist in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.3 der Fachinformation (Gegenanzeigen): <i>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Warnhinweise): <u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u> <i>Unter Dolutegravir wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet waren. Bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag, der mit einem Anstieg an Leberenzymen einhergeht, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtssödem, Eosinophilie, Angioödem) sollten Dolutegravir und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. Wird die Behandlung mit Dolutegravir bzw. anderen in Betracht kommenden Arzneimitteln nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen): <i>Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die bei einem einzigen Patienten auftrat, war eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hautausschlag und schwerer Leberbeteiligung (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich – Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4)</i></p>
Leber- und Gallenerkrankungen	<p>Ein Warnhinweis bezüglich des Managements von HBV/HCV-infizierten Patienten ist im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Hepatitis wird außerdem als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Warnhinweise): <i>Bei einigen Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion</i></p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>wurden zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir erhöhte Leberfunktionswerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die klinisch-chemischen Leberwerte zu überwachen. Besondere Sorgfalt sollte bei der Einleitung bzw. bei der Fortführung einer wirksamen Therapie gegen Hepatitis B (unter Beachtung der einschlägigen Behandlungsleitlinien) angewendet werden, wenn bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion eine Behandlung mit Dolutegravir begonnen wird (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen):</p> <p><i>Gelegentlich – Hepatitis</i></p> <p><i>Häufig – Anstiege der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder der Aspartat-Aminotransferase (AST)</i></p> <p><i>Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion</i></p> <p><i>In die Phase-III-Studien konnten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion eingeschlossen werden, sofern die Ausgangswerte der Leberfunktionstests nicht über dem Fünffachen der oberen Normbereichsgrenze (ULN) lagen. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar mit jenem bei Patienten ohne Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion, obwohl in der Untergruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in allen Behandlungssarmen die Rate von AST- und ALT-Wertveränderungen höher war. Erhöhte, mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbare Leberfunktionswerte wurden bei einigen Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir beobachtet, insbesondere in Fällen, in denen die Therapie der Hepatitis B abgebrochen wurde (siehe Abschnitt 4.4).</i></p>
Arzneimittelwechselwirkung mit Dofetilid	<p>Eine Kontraindikation mit Dofetilid ist in Abschnitt 4.3 und weitere Informationen in Abschnitt 4.5 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.3 der Fachinformation (Gegenanzeigen):</p> <p><i>Gleichzeitige Anwendung mit Dofetilid (siehe Abschnitt 4.5).</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.5 der Fachinformation (Wechselwirkungen):</p> <p><i>In vitro hemmt Dolutegravir den renalen Transporter für organische Kationen OCT2 und den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (MATE) 1. In vivo wurde bei Patienten ein Abfall der Kreatinin-Clearance um 10-14 % beobachtet (der ausgeschiedene Anteil ist abhängig von dem Transport durch OCT2 und MATE1). In vivo kann Dolutegravir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln mit OCT2- oder MATE1-abhängiger Ausscheidung erhöhen (z. B. Dofetilid, Metformin) (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 4.3).</i></p> <p>Aus Tabelle 2:</p> <p><i>Dofetilid:</i></p> <p><i>Wechselwirkung und Änderung des geometrischen Mittelwertes: Nicht untersucht. Durch die Hemmung des OCT2-Transporters ist ein Anstieg möglich.</i></p> <p><i>Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir und Dofetilid ist aufgrund der potentiell lebensbedrohenden Toxizität durch hohe Dofetilid-Konzentrationen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</i></p>
Arzneimittelresistenz	<p>Die empfohlene Dosis von Dolutegravir bei Patienten, die eine HIV-1-Infektion mit Integrase-Inhibitor-Resistenz aufweisen, ist in Abschnitt 4.2 der Fachinformation enthalten.</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>In Abschnitt 4.4 der Fachinformation wird darauf hingewiesen, was darüber hinaus bei der Anwendung von Dolutegravir bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren zu beachten ist.</p> <p>Zudem enthält Abschnitt 5.1 der Fachinformation Daten zum Ansprechen bei bestehenden Mutationen in ING112574, nennt aus der Behandlung hervorgegangene Mutationen bei Patienten mit oder ohne Resistenz gegen Integrase-Inhibitoren und enthält Informationen zu Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren.</p> <p>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung): <i>Kinder und Jugendliche</i></p> <p><i>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dolutegravir bei Kindern unter 6 Jahren bzw. mit einem Gewicht unter 15 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Für Kinder und Jugendliche, die mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind, sind keine ausreichenden Daten verfügbar, um eine Dosis für Dolutegravir zu empfehlen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <u>Arzneimittelwechselwirkungen</u></p> <p><i>Im Falle einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten Faktoren vermieden werden, die zu einer Reduktion der Dolutegravir-Exposition führen. Dazu zählt die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Dolutegravir-Exposition reduzieren (z. B. magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida, eisen- und calciumhaltige Ergänzungsmittel, Multivitaminpräparate und Enzym-induzierende Mittel, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Tipranavir/Ritonavir, Rifampicin, Johanniskraut und bestimmte Antiepileptika) (siehe Abschnitt 4.5).</i></p> <p>Aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation (Pharmakodynamische Eigenschaften): <i>Resistenz in vivo</i></p> <p><i>Bei nicht vorbehandelten Patienten, die in Phase IIb und Phase III Dolutegravir + 2 NRTIs erhielten, zeigte sich keine Resistenzentwicklung gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder gegen die Klasse der NRTIs (n = 1.118, Nachbeobachtung von 48-96 Wochen).</i></p> <p><i>Bei Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen, die aber Integrase-Inhibitor-naiv waren (SAILING-Studie), wurden Integrase-Inhibitor-Substitutionen bei HI-Viren von 4 der 354 Patienten, die mit Dolutegravir und einem vom Prüfarzt gewählten Hintergrundregime behandelt wurden, beobachtet (Nachbeobachtung von 48 Wochen). Zwei von diesen 4 Patienten wiesen Viren mit einer spezifischen R263K-Integrase-Substitution auf, mit einem maximalen FC von 1,93. Ein Patient wies Viren mit einer polymorphen V151V/I-Integrase-Substitution auf, mit einem maximalen FC von 0,92, und ein Patient hatte HIV mit vorbestehenden Integrase-Mutationen, wobei davon ausgegangen wird, dass er Integrase-Inhibitor vorbehandelt war oder mit einem Integrase-Inhibitor-resistenten Virus infiziert worden war. Die R263K-Mutation wurde auch in vitro selektiert (siehe oben).</i></p> <p><i>Bei bestehender Integrase-Inhibitor-Resistenz (VIKING-3-Studie) traten bei 32 Patienten mit Protokoll-definiertem virologischen Versagen (PDVF) bis Woche 24 und mit gepaarten Genotypen Viren mit folgenden Mutationen auf (alle wurden mit Dolutegravir 50 mg zweimal täglich + optimierter Hintergrundtherapie behandelt): L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2),</i></p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), und N155H (n = 1) und E157E/Q (n = 1). Behandlungsbedingte Integrase-Resistenz trat typischerweise bei Patienten mit Viren mit einer bekannten Q148-Mutation (zu Studienbeginn oder in der Anamnese) auf. Bei fünf weiteren Patienten trat zwischen den Wochen 24 und 48 Protokoll-definiertes virologisches Versagen auf, und Viren von 2 dieser 5 Patienten wiesen behandlungsbedingte Mutationen auf. Die beobachteten behandlungsbedingten Mutationen oder Mischungen aus Mutationen waren L74I (n = 1), N155H (n = 2).</i></p> <p><i>In der VIKING-4-Studie wurde Dolutegravir (plus optimierte Hintergrundtherapie) bei 30 Patienten untersucht, die zum Zeitpunkt des Screenings HI-Viren mit einer primären genotypischen Integrase-Inhibitor-Resistenz aufwiesen. Die beobachteten behandlungsbedingten Mutationen waren konsistent mit den in der VIKING-3-Studie beobachteten.</i></p>
<p>Depressionen einschließlich Suizidgedanken und -versuche (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychischer Erkrankung)</p>	<p>Depressionen einschließlich Suizidgedanken und -versuche (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychischer Erkrankung) sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen):</p> <p><i>Häufig – Depression</i></p> <p><i>Gelegentlich – Suizidgedanke oder Suizidversuch (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychischer Erkrankung)</i></p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potentielle Risiken	
Schwerer Hautausschlag (DAIDS Grad 3 oder 4)	<p>Hautausschlag wird als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt. Ein Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahmen bezüglich Hautausschlag als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen): <i>Häufig – Hautausschlag</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u> <i>Unter Dolutegravir wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet waren. Bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag, der mit einem Anstieg an Leberenzymen einhergeht, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Eosinophilie, Angioödem) sollten Dolutegravir und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. Wird die Behandlung mit Dolutegravir bzw. anderen in Betracht kommenden Arzneimitteln nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.</i></p>
Nierenfunktionsstörung	<p>Informationen zu erhöhten Serum-Kreatininwerten bei Anwendung von DTG sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen): <i>Änderungen der Laborwerte</i> <i>Innerhalb der ersten Behandlungswoche mit Dolutegravir traten erhöhte Serum-Kreatininwerte auf, die über 48 Wochen stabil blieben. Nach 48 Behandlungswochen wurde eine mittlere Änderung von 9,96 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Die Anstiege der Kreatininwerte waren bei den verschiedenen Hintergrundtherapien vergleichbar. Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant erachtet, da sie nicht auf eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate zurückgehen.</i></p>
Gastrointestinale Erosion und Unverträglichkeit	<p>Informationen zur gastrointestinalen Unverträglichkeit sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten. Präklinische Daten zu gastrointestinaler Unverträglichkeit sind auch in Abschnitt 5.3 der Fachinformation angegeben.</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen): <i>Sehr Häufig – Übelkeit, Erbrechen</i> <i>Häufig – Erbrechen, Blähungen, Schmerzen im Oberbauch, Abdominale Schmerzen, Abdominale Beschwerden</i></p> <p>Aus Abschnitt 5.3 der Fachinformation (Präklinische Daten zur Sicherheit): <i>Die Auswirkung einer Langzeitbehandlung mit täglichen hohen Dosen Dolutegravir wurde im Rahmen von Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler</i></p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Verabreichung bei Ratten (bis zu 26 Wochen) und bei Affen (bis zu 38 Wochen) untersucht. Der primäre Effekt von Dolutegravir war eine gastrointestinale Unverträglichkeit oder Reizung bei Ratten und Affen bei Dosierungen, die, bezogen auf die AUC, zu systemischen Expositionen von ca. dem 21-Fachen bzw. dem 0,82-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg zweimal täglich führen. Da die gastrointestinale (GI) Unverträglichkeit vermutlich auf die lokale Verabreichung des Wirkstoffs zurückzuführen ist, bilden die Messgrößen mg/kg oder mg/m² angemessene Sicherheitsdeterminanten im Hinblick auf diese Form der Toxizität. Die gastrointestinale Unverträglichkeit bei Affen trat bei Dosen auf, die dem 15-Fachen der mg/kg-äquivalenten humanen Dosis (ausgehend von einer Person mit 50 kg) und dem 5-Fachen der mg/m²-äquivalenten humanen Dosis bei einer klinischen Dosis von 50 mg zweimal täglich entsprach.</i></p>
Erhöhte Lipasewerte (Grad 3 oder 4)	Keine Maßnahmen vorgeschlagen.
Muskuloskeletale Ereignisse und Anstieg der Kreatin-Phosphokinase	<p>Daten zu asymptomatischen Anstiegen der Kreatin-Phosphokinase sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation: <i>Häufig - Anstiege der Kreatin-Phosphokinase (CPK)</i></p>
Vermehrtes Auftreten von IRIS (Immun-Rekonstitutions-Syndrom)	<p>Informationen über das Immun-Rekonstitutions-Syndrom sind in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Warnhinweise): <u><i>Immun-Rekonstitutions-Syndrom</i></u> <i>Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.</i></p> <p><i>Bei einigen Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wurden zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir erhöhte Leberfunktionswerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die klinisch-chemischen Leberwerte zu überwachen. Besondere Sorgfalt sollte bei der Einleitung bzw. bei der Fortführung einer wirksamen Therapie gegen Hepatitis B (unter Beachtung der einschlägigen Behandlungsleitlinien) angewendet werden, wenn bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion eine Behandlung mit Dolutegravir begonnen wird (siehe Abschnitt 4.8).</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen): <i>Gelegentlich – Immun-Rekonstitutions-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)</i></p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung
Fehlende Informationen	
Anwendung bei älteren Patienten	Informationen zur Anwendung von DTG bei älteren Patienten sind in den Abschnitten 4.2 und 5.2 der Fachinformation enthalten.
Schwangere und stillende Frauen	Informationen zur Anwendung von DTG bei schwangeren und stillenden Frauen sind im Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten.
Langzeit-Sicherheit	Keine Maßnahmen vorgeschlagen
Anwendung bei schwerer Leberfunktionsstörung	<p>In Abschnitt 4.2 wird darauf hingewiesen, dass bei der Anwendung von Dolutegravir bei schwerer Leberfunktionsstörung Vorsicht geboten ist. Weitere Informationen sind in Abschnitt 5.2 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung): <i>Eingeschränkte Leberfunktion</i> <i>Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A oder B) ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) liegen keine Daten vor; deshalb sollte Dolutegravir bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).</i></p> <p>Aus Abschnitt 5.2 der Fachinformation (Pharmakokinetische Eigenschaften) <i>Leberfunktionsstörung</i> <i>Dolutegravir wird in erster Linie über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Einzeldosis von 50 mg Dolutegravir wurde bei 8 Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad B) und 8 gesunden Fallkontroll- Probanden angewendet. Während die Gesamt-Plasmakonzentration von Dolutegravir ähnlich war, wurde ein 1,5- bis 2-facher Anstieg der Exposition von ungebundenem Dolutegravir bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Bei Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tivicay wurde nicht untersucht.</i></p>

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

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Nicht zutreffend

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quelle für die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.4 wurde das bei der EMA eingereichte europäische Zulassungsdossier für Tivicay[®] herangezogen (Auszüge aus dem CTD Module 1.8.2 EU-Risk-Management-Plan). Daneben dient die deutsche Version der Fachinformation von Tivicay[®] als Quelle.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

Referenzliste

1. ViiV, ViiV Healthcare. Fachinformation Tivicay 10 mg Filmtabletten, Tivicay 25 mg Filmtabletten, Tivicay 50 mg Filmtabletten 2017 Feb. 2017. Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/020003>.
2. EC, European Commission. European public assessment report (EPAR) Anhang II. 2017 Feb. 2017. Report No.
3. EU, European Union. Module 1.8.2 European Union Risk Management Plan for Dolutegravir (GSK1349572). 2016 15.12.2016. Report No.