

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir/Lamivudin (Dovato)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 3 A

*Antiretrovirale Kombinationstherapie von Erwachsenen
und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die mit
dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1)*

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	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	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	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	78
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	89
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	90
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	91
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	92
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	113
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	113
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	114
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	115
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	116
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	116
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	117
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	121

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation von 2014.....	13
Tabelle 3-2: Stadium 3-definierenden Erkrankungen	14
Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Substanzklassen und ihre Vertreter	17
Tabelle 3-4: Therapieindikation und -beginn.....	18
Tabelle 3-5: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 2013 bis 2017	29
Tabelle 3-6: Anzahl von Patienten mit HIV-1 Neuinfektionen pro Jahr und Geschlecht.....	29
Tabelle 3-7: Inzidenz der HIV-1 Neuinfektionen pro Jahr und Geschlecht (pro 100.000 Einwohner)	30
Tabelle 3-8: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Patienten – Prognose 2019 bis 2023	32
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-10: Überblick über in die Berechnung einbezogenen Angaben zum Anteil der Patienten mit Umstellungsindikation bei vorbehandelten Patienten.....	42
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	74
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	83
Tabelle 3-18: 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).....	84
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	87
Tabelle 3-20: Arzneimittelwechselwirkungen	99
Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	114
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	118

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion.....	12
Abbildung 3-2: Replikationszyklus von HIV mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen.....	16
Abbildung 3-3: Empfohlene und alternative Wirkstoffkombinationen	19
Abbildung 3-4: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 1980 bis 2017 nach 5-Jahres-Altersgruppen.....	28
Abbildung 3-5: In Deutschland gemeldete HIV-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, 2016	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2DR	<i>Two-Drug Regimen</i>
3TC	Lamivudin
ADR	erworbene Arzneimittel-Resistenz (<i>acquired drug resistance</i>)
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
AOK	Allgemeine Ortskrankenkassen
ART	Antiretrovirale Therapie
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CDC	<i>Center of Disease Control and Prevention</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DE	Dosiseinheit
DHHS	<i>Department of Health and Human Services</i>
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DTG	Dolutegravir
EACS	<i>European AIDS Clinical Society</i>
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBsAg	<i>HBV surface antigen</i>
HBV	Hepatitis B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA-B	Human Leukocyte Antigen-B
INI	Integrase-Inhibitor
IU	International Unit
kg	Kilogramm
ml	Milligramm
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>

NNRTI	Nicht-nukleosidale/Nicht-nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidale/Nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitor
O	oral
PI	Protease-Inhibitor
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RKI	Robert Koch Institut
RNS	Ribonukleinsäure
RPV	Rilpivirin
SGB	Sozialgesetzbuch
SurvStat	SurvStat@RKI 2.0 – Datenbank meldepflichtiger Erkrankungen des Robert Koch Instituts
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofovirdisoproxil
TDR	übertragene Arzneimittel-Resistenz (<i>transmitted drug resistance</i>)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZNS	Zentralnervensystem
µl	Mikroliter

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.

Die EU-Zulassung für die Festkombination aus dem Integrase-Inhibitor (INI) Dolutegravir und dem Nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Lamivudin erfolgte am 01.07.2019, womit die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität von Dolutegravir/Lamivudin (Dovato) festgestellt wurde.

Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (1). In diesem Nutzendossier wird diese Indikation als Anwendungsgebiet A bezeichnet.

Entsprechend dieser Indikation hat der G-BA das betroffene Patientenkollektiv HIV-1 Infizierter, die keine bekannte oder vermutete Resistenzen gegenüber der Klassen der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen, in vier Teilkollektive eingeteilt, in dem er zwischen Jugendlichen und Erwachsenen je nach Vorbehandlungsstatus unterschieden und die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt hat:

- Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion:

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

- Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg):

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviralafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

- Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion:

Eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für einen Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten.

- Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion (ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg):

Eine individuelle antiretrovirale Therapie (ART) in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für einen Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten.

Diese zVT entspricht der Festlegung des G-BA (2). Es wurde hinsichtlich der explizit genannten medizinisch notwendigen Umstellungsindikationen jedoch eine Ergänzung vorgenommen, die sich aus den weiteren Ausführungen des G-BA ergibt.

Der G-BA hat in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch (2) im Zusammenhang mit der Einschätzung zur Studie an vorbehandelten Patienten (TANGO) die medizinisch notwendigen Umstellungsindikationen als „z.B. virologisches Versagen, Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten“ benannt und damit im Vergleich zur Festlegung der zVT zusätzlich Unverträglichkeiten als medizinisch notwendige Umstellungsgründe bezeichnet. Da in einer früheren Beratung im Indikationsgebiet (3) vom G-BA ebenfalls virologisches Versagen, Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten als medizinisch notwendige Umstellungsindikationen eingestuft worden waren, wird im Folgenden für die Nutzenbewertung von Dolutegravir/Lamivudin - wie zuvor aufgeführt - diese Sicht des G-BA für die Umsetzung der zVT bzw. Einteilung der Patientenpopulationen übernommen.

Aus dieser früheren Niederschrift ging ebenfalls hervor, dass bei Patienten ohne medizinisch notwendige Umstellungsindikation die zVT in der Fortführung der bisherigen Therapie besteht (3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Mit der Beratungsanforderung vom 19.11.2018 hat die ViiV Healthcare GmbH (im Folgenden: ViiV) ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zur Festlegung der zVT beantragt. Im Beratungsgespräch vom 31.01.2019 (Beratungsanforderung 2018-B-251) wurde vom G-BA die zVT für die Festkombination Dolutegravir/Lamivudin entsprechend der vom G-BA festgelegten Kriterien bestimmt (2).

Wie in Abschnitt 3.1.1 erläutert, werden bei der Aufzählung von medizinisch notwendigen Gründen für eine Umstellung der Therapie auch Unverträglichkeiten für die Einteilung der Patientenpopulation hinsichtlich der medizinisch notwendigen Umstellungsindikationen ergänzt. Dies erscheint im Sinne des G-BA plausibel, da es der aktuellen Beratung durch den

G-BA (2) wie bereits in Abschnitt 3.1.1 ausgeführt, sowie einer vorhergehenden Beratung (3) entspricht.

Zusammenfassend wird somit der Festlegung der zVT durch den G-BA (2) gemeinsam mit der redaktionellen Ergänzung (3) gefolgt.

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.

Die Quellen beschränken sich auf die relevanten Unterlagen der G-BA Beratung zur zVT, die zitiert sind.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. European Medicines Agency. EPAR Dovato Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-251. 2019.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-128. 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Infektion mit dem HI-Virus (Humanes Immundefizienz-Virus) ist ursächlich für die Entwicklung von AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*), einer erworbenen Immunschwächeerkrankung. Im Folgenden wird kurz auf die Ursache/Pathophysiologie und den Verlauf der Erkrankung bzw. die Krankheitsstadien eingegangen.

Ursache und Pathophysiologie der HIV-Infektion:

Das HI-Virus wurde erstmals 1983 beschrieben (1, 2). Es gehört zur Klasse der Lentiviren. Dabei handelt es sich um Retroviren, die mittels reverser Transkriptase ihre virale Ribonukleinsäure (RNS) in provirale Desoxyribonukleinsäure (DNS) translatieren und darauffolgend diese, mittels des viralen Enzyms Integrase, direkt in die menschliche DNS einbringen und als ein Teil der DNS viele Kopien der viralen Erbinformation hervorbringen. Für die Replikation macht sich das HI-Virus einen CD4 (*Cluster of Differentiation 4*)-Rezeptor zunutze (sog. CD4-Zellen). CD4 befindet sich auf der Oberfläche von ca. 60 % aller T-Lymphozyten, von T-Zellvorläuferzellen im Knochenmark und im Thymus, auf Monozyten und Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des Zentralnervensystems (ZNS) (3). Das HI-Virus zielt somit überwiegend auf Zellen ab, die von großer Bedeutung für die Aktivierung und Organisation des Immunsystems bei der Abwehr von Infektionen sind.

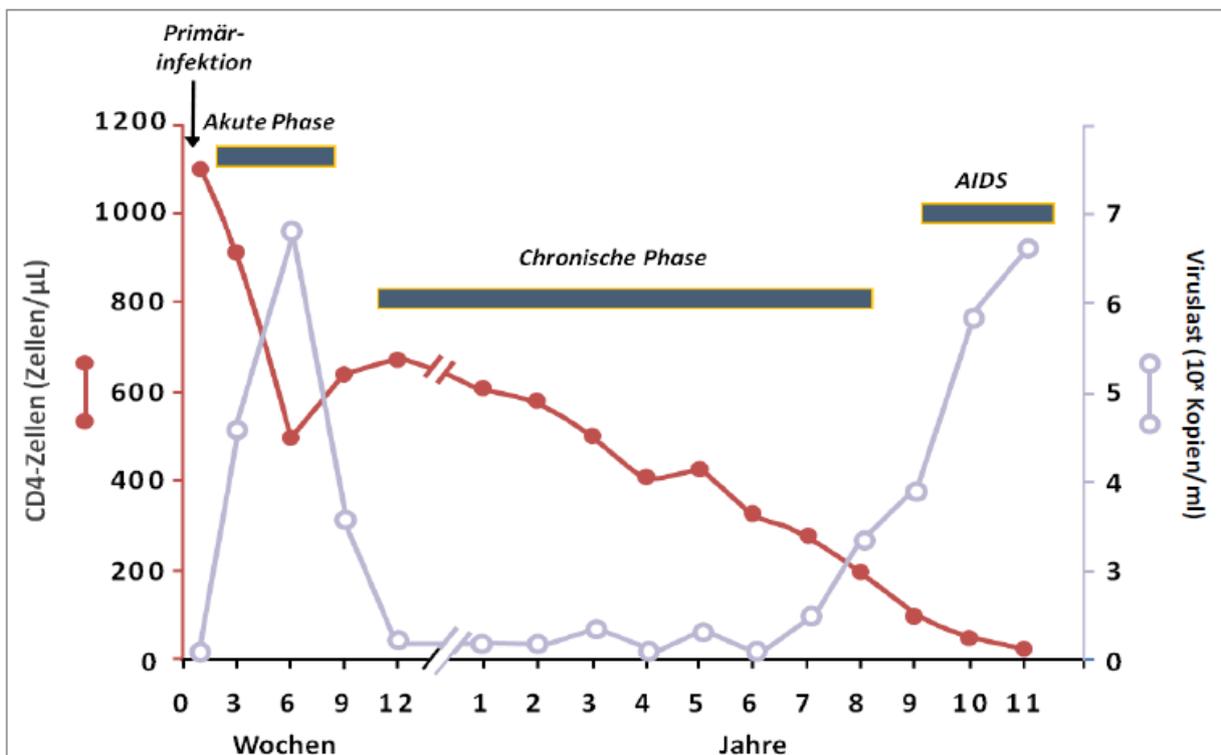
Die Übertragung von HIV erfolgt überwiegend durch sexuellen Kontakt mit einer HIV-infizierten Person, durch gebrauchte Spritzen bei intravenösem Drogengebrauch oder durch die Mutter-Kind-Übertragung auf das Neugeborene. Seltene Übertragungswege sind Bluttransfusionen oder der Kontakt von infiziertem Blut mit offenen Wunden oder Schleimhäuten (3).

Verlauf der HIV-Infektion:

Abbildung 3-1 zeigt den natürlichen, d. h. unbehandelten, Verlauf der HIV-Infektion. Dieser beginnt mit einer akuten Phase nach Erstinfektion. In dieser Phase setzt bei den Patienten das sogenannte akute retrovirale Syndrom ein, das meist innerhalb von vier Wochen wieder abklingt. Das akute retrovirale Syndrom äußert sich u.a. durch Leitsymptome wie Lymphknotenschwellung, Fieber, makulopapulöses Exanthem und Myalgien. Die Ausprägung

ist dabei unspezifisch und variabel, so dass die HIV-Diagnose kaum ohne einen konkreten Verdacht gestellt wird und meist zufällig erfolgt. Laboruntersuchungen zeigen einen schnellen Anstieg der Viruslast bei gleichzeitigem Absinken der CD4-Zellzahl. Nach einigen Wochen bis Monaten normalisieren sich diese Werte wieder, wenngleich nicht ganz auf ihr Ausgangsniveau vor der Infektion. Die Viruslast sinkt, bei gleichzeitigem Erscheinen von HIV-spezifischen Antikörpern, auf weniger als ein Prozent der initialen Viruslast ab. Gleichzeitig geht auch die Symptomatik wieder zurück.

Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion



Quelle: modifiziert nach (3)

An die akute Phase schließt sich die chronische Phase an, die sich in der Regel über mehrere Jahre erstreckt, während derer der Patient anfänglich meist frei von Symptomen ist, sich das Virus aber weiterhin vermehrt. Zunächst bleibt die Viruslast auf einem niedrigen Niveau relativ stabil, erst nach gewisser Zeit kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Viruslast und zu einer Abnahme der CD4-Zellzahl. Durch die Abnahme der Immunfunktion kommt es im Laufe der Zeit zu unspezifischen Krankheitssymptomen wie z.B. Soor, oraler Haarleukoplakie oder Herpes Zoster (siehe Tabelle 3-2).

Mit dem Auftreten sogenannter „AIDS-definierender Erkrankungen“ ist das Endstadium des Immundefektes erreicht. In diesem Stadium erleidet der Patient schwere Immundefekte, die unbehandelt zum Tod führen. Zwischen der Erstinfektion und dem Auftreten von AIDS vergehen ohne antiretrovirale Behandlung im Median ca. acht bis zehn Jahre (3). Mit zunehmendem Alter sowie sinkender CD4-Zellzahl steigt das Progressionsrisiko der

Erkrankung, insbesondere des Übergangs in das Stadium AIDS (4-6). Untersuchungen zeigen, dass ein höheres Alter zum einen mit raschem Absinken der CD4-Zellzahl, zum anderen mit einer Zunahme der Virusreplikation assoziiert ist (7, 8).

Klassifikationsschemata und Einteilung nach Stadien:

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

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

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

* Prozentsatz der Gesamtlymphozyten wird nur herangezogen, wenn absolute CD4-Zellzahl nicht bekannt ist
Quelle: (9)

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

Tabelle 3-2: Stadium 3-definierenden Erkrankungen

Stadium 3:	<ul style="list-style-type: none"> • Bakterielle Infektionen, mehrfach oder rezidivierend* • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal • CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Sichtverlust) • Enzephalopathie, HIV-bedingt • Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis) • Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal • Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Kaposi-Sarkom • Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend • Lymphom, Burkitt • Lymphom, immunoblastisches • Lymphom, primär zerebral • Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis-Pneumonie • Pneumonien, bakteriell rezidivierend (>2 innerhalb eines Jahres) • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting-Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv
------------	---

* Ausschließlich bei Patienten im Alter von unter sechs Jahren

Quelle: (9)

Die CDC-Klassifikation stellt eine Orientierungshilfe zum Zustand des Patienten dar. Dabei ist zu beachten, dass Patienten stets anhand ihres bis dato schlechtesten Zustandes einer CDC-Klasse zugeordnet werden. Für die Interpretation dieser Klassifikation ist das Einbahnstraßenprinzip zu beachten, welches bedeutet, dass ein Patient bei einem Fortschreiten der Erkrankung zwar hochgestuft werden kann, ein Rückstufen beispielsweise aufgrund eines Anstiegs der CD4-Zellzahl jedoch nicht möglich ist. Insofern bietet die CDC-Klassifikation nicht unbedingt eine Informationen über den aktuellen Zustand des Patienten (3).

Ein weiterer relevanter Aspekt des Immundefektes bei HIV-Infizierten ist eine deutliche chronische Immunaktivierung im Sinne einer chronischen Inflammation als Folge der persistierenden Virusinfektion und -replikation. Diese Immunaktivierung/chronische Inflammation ist vor allem im Zusammenhang einer behandelten HIV-Infektion mit nicht nachweisbarer Viruslast von Bedeutung, da dies in mehreren Kohortenanalysen – neben anderen Parametern – als unabhängiger Faktor für non-AIDS Morbidität und Mortalität wie z. B. Komplikationen identifiziert wurde (10, 11).

Dabei ist zu beachten, dass die Häufigkeit des Auftretens von AIDS-definierenden Ereignissen in den letzten knapp zehn Jahren seit dem Vorhandensein hocheffektiver ART stark zurückgegangen ist. Zusätzlich reduzierte sich auch die Letalität dieser Ereignisse deutlich. In einer Meta-Analyse basierend auf 13 HIV-Kohorten aus Nordamerika und Europa konnte gezeigt werden, dass die Zahl der AIDS-definierenden Ereignisse, die kausal mit dem Tod in Verbindung gebracht werden können, vom Intervall 1996 bis 2006 (49 % aller Todesfälle sind kausal auf AIDS-Ereignisse zurückzuführen) zum Intervall 2005 bis 2009 auf ca. ein Drittel gesunken ist (16 % der Todesfälle sind AIDS-korreliert). Mit der gestiegenen Lebenserwartung steigt jedoch andererseits die Letalität durch nicht-AIDS-Ereignissen deutlich an; in dem Zeitintervall 2005 bis 2009 waren bereits bis zu 40 % der Todesfälle kausal auf die drei nicht-AIDS-Kategorien Leberversagen, non-AIDS Malignome und kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen (12).

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

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Charakteristika der HIV-Infektion gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass Frauen insbesondere im Zeitraum kurz nach Serokonversion eine höhere Viruslast aufweisen als Männer (15-17). Die Progressionsraten in das AIDS-Stadium sind jedoch für Männer und Frauen ähnlich (18). Die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien unterscheiden in ihren Therapieempfehlungen nicht zwischen den Geschlechtern (19). Dem Ansatz folgte auch der G-BA in seinem Beschluss zu Rilpivirin (Edurant®), nachdem „vor dem Hintergrund der bisherigen Erfahrungen in der HIV-Therapie ein geschlechtsspezifischer Unterschied virusbiologisch nicht plausibel und medizinisch nicht begründet erscheint“ (20).

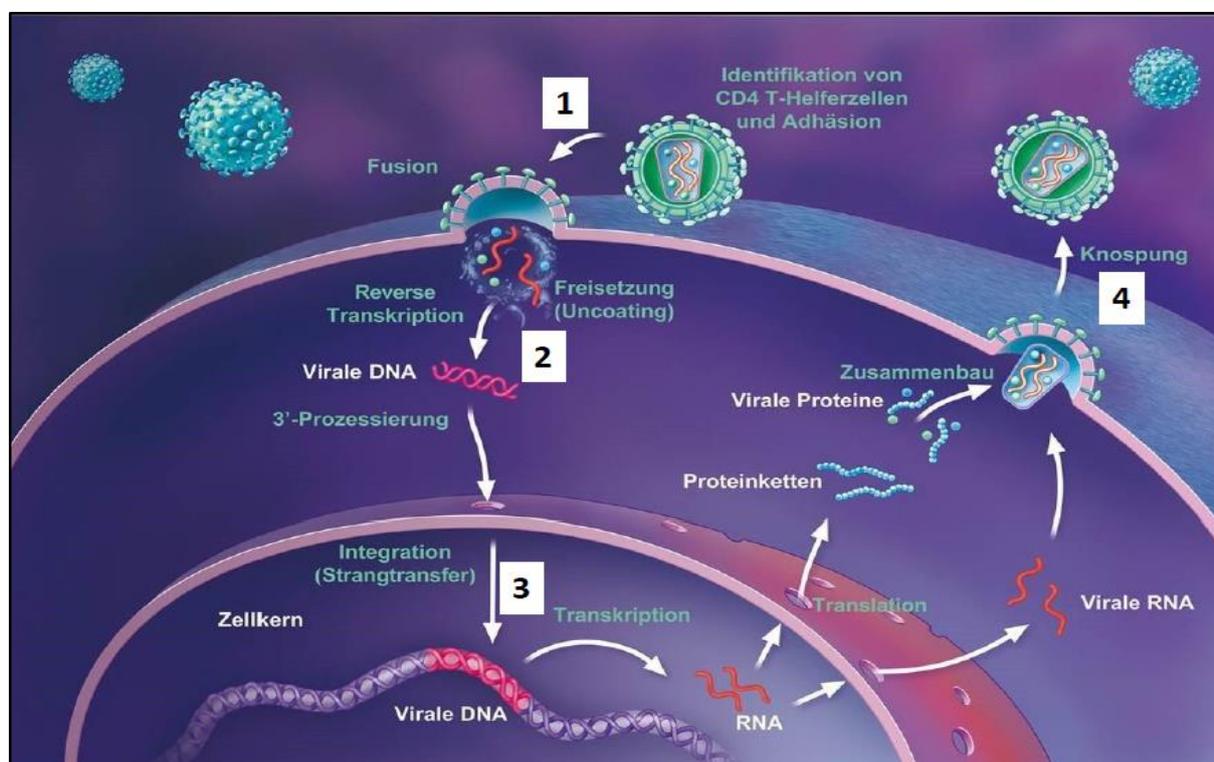
Behandlung

Zur Behandlung von HIV-Infektionen stehen verschiedene Substanzen einer ART zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus unterscheiden und als Kombinationstherapien eingesetzt werden. Das Ziel der ART ist es „durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu verhindern, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu ermöglichen und die chronische

Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren und letztlich eine Normalisierung der Lebenserwartung bei minimaler Toxizität und Belastung für die Patienten zu erreichen“ (19). Der Einsatz einer ART erfolgt lebenslang und sollte ohne Unterbrechungen erfolgen. Die Wahl der jeweiligen Substanzen einer ART orientiert sich u.a. am bisherigen Krankheitsverlauf, der Lebenssituation, eventuellen Begleitinfektionen und – morbiditäten sowie der Verträglichkeit der Medikamente (19).

Abbildung 3-2 zeigt den Replikationszyklus des HI-Virus mit den jeweiligen Ansatzpunkten der verschiedenen Substanzen einer ART. Sogenannte Entry-Inhibitoren (auch Fusions-Inhibitoren genannt) setzen bei der Bindung oder der Fusion des Virus an der Wirtszelle an (Feld 1 in Abbildung 3-2). Nukleosidale/Nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren bzw. Nicht-Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI bzw. NNRTI) hemmen die reverse Transkription, bei der die virale RNS in DNS umgeschrieben wird (Feld 2 in Abbildung 3-2). Integrase-Inhibitoren (INI) greifen in den Prozess ein, bei dem die provirale DNS in das Genom der Wirtszelle eingebaut wird (Feld 3 Abbildung 3-2) während Protease-Inhibitoren (PI) die proteolytische Aufspaltung, die Voraussetzung für die sog. Ausknospung neuer Viruspartikel ist, hemmen und somit ein Freisetzen und Heranreifen von neuen infektiösen HI-Viren unterdrücken (Feld 4 in Abbildung 3-2). Außerdem wird aktuell an der Entwicklung verschiedener Maturations-Inhibitoren geforscht, die erst spät in die Phase der Reifung neuer HI-Viren nach deren Freisetzung eingreifen.

Abbildung 3-2: Replikationszyklus von HIV mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen



Quelle: modifiziert nach (21)

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

Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene Substanzklassen und ihre Vertreter

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

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

² Anwendung in Kombination mit anderer ART bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren und einem Körpergewicht von 17 kg bis unter 22 kg, wenn andere Erstlinien-Arzneimittel wegen Resistenz gegen NRTI oder Unverträglichkeiten ausgeschlossen sind.

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

⁴ Rilpivirin (sowohl in freier Kombination mit zwei NRTI als auch in den Festkombinationen Eviplera[®] und Odefsey[®]) darf derzeit nur bei Patienten mit einer Ausgangsviruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA Kopien/ml angewendet werden.

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

⁶ Zulassung vorhanden, in Deutschland derzeit jedoch nicht in Vertrieb.

Den aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien zufolge stellt eine HIV-1-Infektion grundsätzlich eine Behandlungsindikation dar.

Bei asymptomatischen Patienten bestimmt die CD4-Zellzahl, ob ein Abwarten des Therapiebeginns noch vertretbar ist (Tabelle 3-4): Bei Patienten mit weniger als 500 CD4-Zellen/μL soll die Therapie eingeleitet werden, wobei die zeitliche Dringlichkeit des Therapiebeginns von der CD4+- Zellzahl abhängig ist. Darüber hinaus soll der Therapiebeginn unabhängig von der CD4-Zellzahl immer erfolgen, wenn folgenden Faktoren vorliegen: therapiebedürftige Hepatitis B, chronische Hepatitis C, Alter > 50 Jahre, vorliegende

Schwangerschaft, Immunsuppression im Rahmen einer systemischen Chemotherapie, Radiotherapie oder von Autoimmunerkrankungen bzw. im Rahmen von Transplantationen oder rasches Absinken der CD4-Zellzahl (19).

Bei symptomatischen (CDC B und C) HIV-Patienten soll grundsätzlich antiretroviral behandelt werden. Ein Abwarten aufgrund von hoher CD4-Zellzahlen ($> 500/\mu\text{l}$) ist nicht vertretbar (19). Es sei darauf hingewiesen, dass die deutsch-österreichischen Leitlinie noch die frühere CDC-Klassifikation der HIV-Stadien verwendet.

Tabelle 3-4: Therapieindikation und -beginn

Klinik	CD4+ T-Lymphozyten/ μl	ART
HIV-assoziierte Symptome und Erkrankungen (CDC: C, B), HIV-Nephropathie, HAND	Alle Werte	Soll erfolgen
Asymptomatische Patienten	< 500	Soll erfolgen
	> 500	Sollte erfolgen
Akutes retrovirales Syndrom mit schwerer/lang dauernder Symptomatik	Alle Werte	Soll erfolgen
Asymptomatische/geringe symptomatische Serokonversion	Alle Werte	Sollte erfolgen

Quelle: Deutsch-Österreichische Leitlinien (19).

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

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

Abbildung 3-3: Empfohlene und alternative Wirkstoffkombinationen

Kombinationspartner 1	Kombinationspartner 2
<p>Nukleosid-/Nukleotidkombinationen empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAF/FTC¹ - Abacavir/Lamivudin² <p>Alternative:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TDF/FTC³ - TDF³ + Lamivudin 	+
	<p>INI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dolutegravir - Raltegravir - Elvitegravir/c (+TAF/FTC) <p>NNRTI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rilpivirin⁴ (+TAF/FTC) <p>PI empfohlen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Darunavir/r/c (+TAF/FTC) <p>Alternative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atazanavir/r/c

¹ Kein Einsatz bei Schwangerschaft

² Einsatz nach negativem Screening auf HLA-B*5701, Einsatz mit Vorsicht bei Plasmavirämie >100.000 Kopien/ml oder hohem kardiovaskulärem Risiko

³ TDF = Tenofoviridisoproxil-Fumarat, - Phosphat, -Maleat oder -Succinat, auch in Eintablettenregimes (TDF/FTC/RPV; TDF/FTC/EVG/c)

⁴ Nicht bei HIV-RNA >100.000 Kopien/ml (keine Zulassung)

Quelle: (19)

Die Kombination DTG+3TC, aus welchem das hier zu bewertende Arzneimittel Dovato besteht, wird bereits in den europäischen Leitlinien für nicht-vorbehandelte Patienten aufgeführt (22). Die Deutsch-Österreichischen Leitlinien wurden zuletzt im November 2017 aktualisiert, noch bevor die Studienergebnisse der Zulassungsstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 im Juli 2018 präsentiert wurden.

Die in Abbildung 3-3 genannten Therapieempfehlungen gelten zunächst für die Initialtherapie, finden jedoch auch bei Therapieumstellungen Anwendung, indem aus den vorhandenen Optionen - unter Beachtung von patientenindividuellen Faktoren - bestmöglich wirksame und verträgliche Therapieoptionen identifiziert werden, die zudem in Bezug auf die Therapieadhärenz die besten Erfolgsaussichten beinhalten (ggfs. Vereinfachung der Therapie erwägen) (19). Grundsätzliches Ziel einer Umstellung ist die Erhaltung oder Wiederherstellung der Virussuppression, Beseitigung oder Verbesserung von Nebenwirkungen, Verbesserung von Komorbiditäten und Verbesserung der Lebensqualität (19).

Therapieumstellung bei Patienten mit Virussuppression:

In den deutsch-österreichischen Leitlinien wird ausgeführt, dass bei stabil virologisch supprimierten Patienten ein Therapiewechsel aufgrund von Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Adhärenzproblemen, Schwangerschaft, potentiellen Interaktionen mit Begleittherapien oder bei einem Wunsch nach Therapievereinfachung notwendig werden kann. Eine Umstellung darf die Aufrechterhaltung der Virussuppression nicht gefährden. 2DR, die in adäquat gepowerten Umstellungsstudien die Aufrechterhaltung der Virussuppression zeigen konnten, werden als Umstellungsoption erwähnt, darunter u.a. das 2DR Juluca (Dolutegravir/Rilpivirin (DTG/RPV)) von ViiV Healthcare (19).

Auch die aktuelle Leitlinie der *European AIDS Clinical Society* (EACS) gibt strategische Empfehlungen zur Umstellung bei bestehender Virussuppression (22). Medizinische Gründe für eine Therapieumstellung können eine dokumentierte Toxizität, Arzneimittelwechselwirkungen, eine geplante Schwangerschaft, Vereinfachung der Therapie, Altern und/oder Komorbidität oder die Vermeidung von Langzeittoxizitäten sein. Das 2DR Juluca (Dolutegravir/Rilpivirin (DTG/RPV)) von ViiV Healthcare ist bereits als wirkstoffsparende Umstellungstherapie für virologisch suppressierte Patienten aufgeführt.

Therapieumstellung nach virologischem Therapieversagen:

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

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

Charakterisierung der Zielpopulation

Aufgrund der Zulassung von Dovato umfasst die Zielpopulation erwachsene sowie jugendliche Patienten ab einem Alter von 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) infiziert sind und keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der INI oder Lamivudin aufweisen (23). Dovato ist damit für nicht vorbehandelte als auch für bereits vorbehandelte Patienten zugelassen. Bedingt durch die zVT entsprechend der Festlegung des G-BA, die außer dem Behandlungsstatus auch das Alter und bei vorbehandelten Patienten den Grund für die Therapieumstellung berücksichtigt, sind innerhalb des Anwendungsgebietes A insgesamt sechs Teilpopulationen von Patienten getrennt voneinander zu betrachten:

- **Nicht vorbehandelte Patienten**
 - Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten (ab 18 Jahre)
 - Nicht vorbehandelte jugendliche Patienten (im Alter von 12 bis >18 Jahren)

- **Vorbehandelte Patienten**

- Vorbehandelte erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation.
- Vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation.
- Vorbehandelte jugendliche Patienten ohne Umstellungsindikation.
- Vorbehandelte jugendliche Patienten mit Umstellungsindikation.

Bei der Unterteilung des Anwendungsgebietes von Dovato in die sechs aufgeführten Teilpopulationen, die der G-BA im Rahmen der Festlegung der zVT vorgenommen hat, werden als medizinisch notwendige Umstellungsindikationen nur Therapieversagen, Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten genannt (24).

Es ist dabei jedoch hervorzuheben, dass sowohl in den DÖLL als auch den EACS-Leitlinien anerkannt, anerkannt, dass im Rahmen der modernen HIV-Therapie nicht nur bereits eingetretene Konstellationen bzw. Komplikationen eine Therapieumstellung begründen, sondern auch zukünftige, antizipierte Ereignisse. Eine solche Umstellung der Therapie verfolgt dann zum einen das Ziel, diese zukünftigen Komplikationen zu vermeiden, zum anderen aber auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern oder spätere Komorbiditäten besser therapieren zu können.

So werden in der deutsch-österreichischen Leitlinie mit Therapieversagen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapie und potentiellen Arzneimittelinteraktionen mehrere Gründe für eine Änderung der Therapie genannt, die ebenfalls nicht in ihrer Gesamtheit bereits vorliegen müssen, sondern den zukünftigen Therapieverlauf antizipierend berücksichtigen (19).

Auch in den EACS-Leitlinien werden zusätzlich fünf Umstellungsindikationen genannt, die sich in Übereinstimmung mit dem Hintergrund des wirkstoffsparenden Therapiekonzepts bei lebenslanger Therapie auf Risiken bzw. mögliche zukünftige Ereignisse beziehen: Vermeidung von Langzeittoxizitäten, Vermeidung von schwerwiegenden Arzneimittelwechselwirkungen, geplante Schwangerschaft, zunehmendes Alter und Komorbidität (mit dem spezifischen Zweck, negative Einflüsse der bestehenden ART auf beispielsweise kardiovaskuläre oder Stoffwechselrisiken zu vermeiden) sowie Vereinfachung der Therapie (22). Insofern wird in der EACS-Leitlinie anerkannt und aktiv darauf hingewiesen, dass im Rahmen der modernen HIV-Therapie nicht nur bereits eingetretene Konstellationen bzw. Komplikationen eine Therapieumstellung begründen, sondern auch zukünftige, antizipierte Ereignisse. Eine solche Umstellung der Therapie verfolgt dann zum einen das Ziel, diese zukünftigen Komplikationen zu vermeiden, zum anderen aber auch die Lebensqualität der Patienten zu verbessern oder spätere Komorbiditäten besser therapieren zu können. Auch in der deutsch-österreichischen Leitlinie werden mit Therapieversagen, Adhärenzproblemen, eingetretener oder geplanter Schwangerschaft, Begleittherapie und potentiellen Arzneimittelinteraktionen mehrere Gründe für eine Änderung der Therapie genannt, die ebenfalls nicht in ihrer Gesamtheit bereits vorliegen müssen, sondern den zukünftigen Therapieverlauf antizipierend berücksichtigen (19). Die Praxisrelevanz der Unterteilung der Patienten in der vorliegenden Indikation nach der engen Auslegung der Umstellungsindikation des G-BA (24), ist angesichts der grundsätzlichen Änderung der Therapiestrategie, die insbesondere durch die Therapie mit Dovato im Rahmen von 2DR beschrieben wird, unter oben genannten Gesichtspunkten zu hinterfragen. Der vorausschauenden Umstellung und Optimierung der ART auf ein 2DR kommt im

Patientenkollektiv der vorliegenden Indikation eine medizinisch-therapeutische Bedeutung zu, ebenso wie der unmittelbaren Reaktion auf bereits eingetretene Ereignisse. Aus diesen Gründen bilden auch Studien, bei denen stabil laufende Patienten auf DTG + 3TC umgestellt werden, die Versorgungsrealität ab.

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 als chronische, potentiell tödlich verlaufende Erkrankung verlangt nach Therapieoptionen, die lebenslang (ab Diagnosestellung) und möglichst ohne Unterbrechungen gegeben werden (19, 25, 26). Seit Ende der 1980er Jahre erfolgt die Behandlung der HIV-Infektion durch ART. Mittlerweile steht eine Vielzahl an antiretroviralen Substanzen in den unterschiedlichen Substanzklassen (NRTI, NNRTI, PI, INI, EI) zur Verfügung, wodurch die Morbidität und Mortalität durch HIV/AIDS im Laufe der letzten Jahrzehnte immer weiter zurückgegangen ist. Eine vollständige und dauerhafte Eradikation aller HI-Viren ist dennoch nicht möglich. Damit einhergehend sind jedoch die Anforderungen an neue antiretrovirale Arzneimittel durch Therapievereinfachung und geringere Toxizität - bei gleichbleibender oder verbesserter Wirksamkeit - gestiegen.

Durch die Eigenschaft des HI-Virus immer neue Mutationen zu entwickeln und Resistenzen gegenüber verschiedenen Substanzen und kompletten Medikamentenklassen zu bilden sowie die mitunter schweren kurz- und langfristigen Nebenwirkungen durch die Einnahme der Medikamente, ist der Bedarf an neuen potenten, gut verträglichen, antiretroviralen Substanzen weiterhin gegeben. Auch bei den pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften, die u.a. die Art und Häufigkeit der Einnahme sowie die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten beeinflussen, besteht Verbesserungspotenzial, insbesondere vor dem Hintergrund einer zunehmenden längeren Lebenserwartung von HIV-positiven Menschen und der dadurch größeren Relevanz von Begleiterkrankungen.

Es ist daher unumgänglich, die ART von Beginn an individuell auf den einzelnen Patienten abzustimmen. Hierbei kommt der Erfahrung des behandelnden Arztes eine besondere Rolle zu, die jedoch nur auf der Basis einer ausreichenden Zahl von Therapieoptionen langfristig erfolgreich angewandt werden kann. Die Zusammensetzung der individuell geeigneten ART gestaltet sich trotz der bereits breiten Palette an antiretroviralen Substanzen nach einer oder mehreren Therapieumstellungen weiterhin als therapeutische Herausforderung. Hier zeigt sich nochmals die besondere Bedeutung der Vermeidung von Resistenzentwicklungen als Therapieziel. Mangelnde Behandelbarkeit der HIV-Infektion führt unmittelbar zu Folgekomplikationen bis hin zum Tod und ist daher unmittelbar patientenrelevant. Diese

Phänomene sind aus anderen Gebieten der Infektiologie gut bekannt, wie z. B. der Tuberkulose oder MRSA (Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*)-Infektionen und erfahren gerade aktuell eine erhöhte Aufmerksamkeit, da sich weltweit auf Populationsniveau zeigt, dass absehbar zu wenig Therapieoptionen für eine effektive Antibiose bereitstehen werden. Dies soll nochmals betonen, dass zusätzlich zur möglichst effektiven Hemmung der Virusreplikation (Viruslastsenkung) die Resistenzvermeidung ein zentrales und patientenrelevantes Therapieziel ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Vermeidung des Auftretens von Resistenzmutationen ein von der Viruslastsenkung unabhängiger Faktor ist, bzw. nicht vollständig damit abgebildet wird, da es hier substanzspezifische Unterschiede hinsichtlich der sogenannten Resistenzbarriere gibt (27, 28). Darüber hinaus wurde mehrfach gezeigt, dass eine bessere Verträglichkeit, verringerte Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und die Vereinfachung des Einnahmemodus (weniger Tabletten, möglichst selten am Tage) gleichzeitig nicht nur die wesentlichen Faktoren aus Sicht der Patienten (Patientenpräferenz) sind, sondern - durch eine verbesserte Adhärenz - eine wesentliche Rolle bei der Vermeidung der Resistenzbildung spielen (29-34).

Dovato ist die hier zu bewertende Festkombination aus dem INI Dolutegravir und dem NRTI Lamivudin (DTG/3TC). Dovato ist wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (35). Im Folgenden werden zunächst die Eigenschaften der beiden Bestandteile von Dovato, Dolutegravir und Lamivudin, beschrieben.

Der Wirkstoff Dolutegravir (DTG) als Bestandteil der Festkombination DTG/3TC gehört zu den INIs, die am Prozess der viralen DNA-Integration ansetzen und den Einbau der viralen DNA in das Genom der Wirtszelle blockieren. Es hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer bei der Integration der retroviralen DNA hemmt (35). Die dauerhafte Infektion der Wirtszelle und die Neusynthese von HI-Viren werden dadurch unterbunden. 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 (19). Für diese beiden Teilkollektive der HIV-Patienten (nicht vorbehandelte sowie vorbehandelte Patienten) hat DTG bereits die frühe Nutzenbewertung durchlaufen und vom G-BA jeweils einen Zusatznutzen (Ausmaß beträchtlich bzw. gering) anerkannt bekommen (36).

Dolutegravir weist nach heutigem Wissensstand eine höhere Resistenzbarriere auf als andere INIs (37, 38). Auch Kreuzresistenzen sind weniger ausgeprägt (37, 39). Darüber hinaus vereint Dolutegravir die überzeugende Wirksamkeit mit einem zugleich besonders schnellen Wirkeintritt und einem günstigen Nebenwirkungsprofil (36). Weiterhin zeigten sich bei INIs generell und insbesondere bei Regimen mit Dolutegravir als Bestandteil, wenige klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen (40).

Neben Dolutegravir sind in der Klasse der INIs weitere Vertreter verfügbar. Aktuell sind Raltegravir (Isentress[®]), Elvitegravir (nur als Bestandteil der Festkombinationen Stribild[®] und Genvoya[®]) und Bictegravir (nur als Bestandteil der Festkombination Biktarvy[®]) in Deutschland zur Therapie des HIV zugelassen. Die klinischen Daten bescheinigen den INIs hohes Potential bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit/Sicherheit (37, 41-43). 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 einer Lopinavir/Ritonavir-basierten Therapie behandelt wurden (44). Zudem muss Raltegravir zweimal täglich gegeben werden (für eine spezifische Patiententeilpopulation mittlerweile auch als einmal tägliche Gabe verfügbar), was die Integration dieser Substanz in einer gängigen einmal täglichen ART für die Mehrheit der Patienten herausfordernd macht. Auch Elvitegravir besitzt ein ähnlich fragiles Resistenzprofil wie Raltegravir, und die Bildung möglicher Kreuzresistenzen zwischen diesen zwei Substanzen scheint problematisch (3, 37, 45). Die Einnahme von Elvitegravir ist abhängig von Mahlzeiten und nur die gemeinsame Gabe von Elvitegravir zusammen mit einem pharmakokinetischen Booster (Cobicistat oder Ritonavir), erlaubt die einmal tägliche Dosierung. Die erforderliche zusätzliche Gabe des Boosters führt zu einem vermehrten Auftreten von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (46). Aus diesen Gründen wird die Entwicklung weiterer INIs angestrebt, vor allem mit dem Ziel effektiver ART mit einer höheren genetischen Barriere und einem besseren pharmakologischen Profil (37, 45, 47).

Der etablierte und gut verträgliche NRTI Lamivudin als zweiter Bestandteil der Festkombination DTG/3TC wird weder über das Enzym CYP450 metabolisiert, noch hemmen oder induziert Lamivudin dieses Enzymsystem. Insofern ist von sehr wenigen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auszugehen. Im Rahmen einer ART bei nicht-vorbehandelten Patienten wird Lamivudin in Kombination mit dem NRTI Abacavir oder dem NRTI Tenofoviridisoproxil plus einem dritten Partner (INI, NNRTI oder PI) empfohlen.

Neben Lamivudin sind in der Klasse der NRTI aktuell die Wirkstoffe Abacavir (Ziagen), Tenofovirafenamid (Vemlidy[®]), Tenofoviridisoproxil (Viread[®]), Emtricitabin (Emtriva[®]), Didanosin (Videx[®]), Stavudin (Zerit[®]) und Zidovudin (Retrovir) zugelassen. NRTI werden durch intrazelluläre Phosphorylierung in ihre aktiven Metaboliten überführt, die das HIV-Enzym Reverse Transkriptase kompetitiv hemmen und bei der Transkription der viralen RNA in virale DNA - nach ihrem Einbau in die entstehende virale DNA - zum Kettenabbruch führen. Durch diese Hemmung der viralen DNA-Synthese wird keine vollständige virale DNA für die Integration in die Wirts-DNA gebildet und die dauerhafte Infektion der Wirtszelle unterbunden.

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

Patienten sind solche, die erstmalig auf eine ART eingestellt werden, wohingegen vorbehandelte Patienten im Vorfeld bereits (mindestens eine) ART erhalten haben. Die Umstellungsgründe können dabei unterschiedlicher Natur sein, wie beispielsweise Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln, Wunsch nach Therapievereinfachung, virologisches Versagen, Resistenzbildung und Nebenwirkungen. Detaillierte Empfehlungen – soweit sie für eine individuelle Therapieauswahl möglich sind – zu Therapieumstellungen in den Situationen nach virologischem Versagen oder bei bestehender Virussuppression sind in aktuellen Leitlinien angegeben (19, 22).

Durch die Eigenschaft des HI-Virus immer neue Mutationen zu entwickeln und Resistenzen gegenüber verschiedenen Medikamentenklassen zu bilden sowie die mitunter schweren kurz- und langfristigen Nebenwirkungen, ist der therapeutische Bedarf an neuen hoch wirksamen und gut verträglichen, antiretroviralen Substanzen weiterhin gegeben, insbesondere durch die lebenslange Therapie in Verbindung mit der gestiegenen Lebenserwartung von HIV-Patienten. Auch bei den pharmakodynamischen und -kinetischen Eigenschaften, die u. a. die Art und Häufigkeit der Einnahme sowie die Wechselwirkung mit anderen Medikamenten beeinflussen, besteht Verbesserungspotenzial. Insbesondere auf Grund von Resistenzen und Kreuzresistenzen besteht weiterhin ein hoher Bedarf für die Entwicklung neuer antiretroviraler Substanzen bzw. Substanzkombinationen (45). Nebenwirkungen sowie die Einnahmemodalität können sich negativ auf die Adhärenz des Patienten auswirken und spielen somit eine wichtige Rolle bei der Wahl der geeigneten Therapie. Letztlich können Adhärenzprobleme und Arzneimittelwechselwirkungen aufgrund eines (ggfs. nur zeitweise bestehenden) Wirksamkeitsverlusts zu Resistenzbildung und schließlich einem Therapieversagen führen. Dies macht einen Wechsel des Therapieregimes erforderlich und bedeutet in der Regel auch, dass der Patient für seine weitere Behandlung wertvolle Substanzen und/oder komplette Wirkstoffklassen nicht mehr zur Verfügung hat, sein Spektrum an Therapieoptionen also eingeschränkt ist, was wiederum einen Anstieg des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos mit sich bringt. Auch aus Sicht des Patienten selbst ist es darum besonders wichtig, Therapieoptionen zu vermeiden, die aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Substanzen zu Therapieversagen führen können (48).

Die unterschiedlichen ART-Regime zeigen eine hohe Wirksamkeit, aber es bleibt die Sorge über akute Toxizitäten oder Langzeittoxizitäten und Wechselwirkungspotential, weshalb in den letzten Jahren die Untersuchung von substanzsparenden Therapieoptionen bei gleichbleibend hoher Potenz regelhaft erfolgte. Solche Vereinfachungen mit dem Schwerpunkt auf Einsparung von antiviralen Wirkstoffen, bei gleichzeitiger wirksamer Unterdrückung der viralen HIV-RNA, werden seit Jahren von der wissenschaftlichen HIV-Community untersucht (49).

ViiV Healthcare hat den medizinischen Bedarf aus der Community aufgegriffen und 2DR Zulassungsstudien mit DTG aufgesetzt. In diesem Zusammenhang stellte die bereits 2018 von ViiV eingeführte Kombination DTG/RPV (Juluca) als erstes 2DR einen neuen Ansatz in der Therapie dar. Juluca war die erste zugelassene Festkombination aus nur zwei Wirkstoffen für virologisch supprimierte Patienten.

Mit dem hier zu bewertenden 2DR Dovato (DTG/3TC) steht damit die zweite 2DR Festkombination zur Verfügung. Dovato hat bei nicht-vorbehandelten Erwachsenen mit nur zwei Substanzen eine vergleichbare (nicht-unterlegene) antiretrovirale Wirksamkeit wie Regimes aus drei Komponenten erzielt. Dies wurde an zwei unabhängigen großen RCT nachgewiesen (GEMINI-1 und GEMINI-2), deren Ergebnisse im Modul 4 dargestellt sind. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von DTG+3TC bei vorbehandelten supprimierten Patienten wird derzeit im Rahmen der TANGO Studie untersucht (50). Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers standen keine Ergebnisse zu Woche 48 zur Verfügung.

Der therapeutische Bedarf, den Dovato adressiert, wird ebenfalls durch die ermittelten Patientenpräferenzen bestätigt. So ergab eine Studie zur Ermittlung von Patientenpräferenzen mithilfe der *Discrete-Choice*-Methode, dass Therapieoptionen, die zu einer raschen Absenkung der Viruslast sowie einem schnellen Anstieg der CD4-Zellzahlen führen, von Patienten signifikant präferiert werden (33). Des Weiteren spielen geringere Nebenwirkungen, eine einfache Therapie, die Verbesserung der Lebensqualität und die Vermeidung von Langzeittoxizitäten eine entscheidende Rolle für Patienten (31, 33). So gaben auch im *Positive Perspectives Survey* 70 % der daran beteiligten 140 Patienten mit einer HIV-Infektion aus Deutschland an, hinsichtlich möglicher Langzeittoxizitäten ihrer bestehenden ART besorgt zu sein (51). Bezüglich der Wichtigkeit von möglichen (zukünftigen) Verbesserungen der HIV-Medikation wurde von diesen Patienten der Aspekt „Reduktion der Langzeiteffekte der HIV-Medikamente auf meinen Körper“ mit einem Gewicht von 23,2 % als am bedeutendsten von insgesamt acht Faktoren eingestuft (51).

Primärziel einer ART ist die maximale virologische Suppression. Sie erfolgt lebenslang und im Idealfall ohne Unterbrechung (ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung). Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass sich die HIV-Infektion von einer tödlichen Krankheit zu einer chronischen Krankheit mit nahezu normaler Lebenserwartung entwickelt hat. Ungeachtet dessen bleibt die individuelle Wahl und Anpassung der ART eine Herausforderung, nicht nur im Hinblick auf die virologische und (die dadurch vermittelte) immunologische Wirksamkeit, sondern vor allem auf die Verträglichkeits- und Sicherheitsprofile der eingesetzten Substanzen und die notwendige dauerhafte Adhärenz. Die substanzsparende Therapie mit Dovato deckt einen medizinischen Bedarf insofern, als dass potentielle Langzeittoxizitäten reduziert und Interaktionen mit anderen Arzneimitteln verringert werden können.

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-Infektionen gehören zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten, deren Meldestatus regelmäßig vom RKI veröffentlicht wird. Die jeweiligen Infektionsepidemiologischen Jahrbücher (52) (im Infektionsepidemiologischen Jahrbuch 2018 fehlen alle Angaben für HIV) sowie das Epidemiologische Bulletin (14) stellen eine solide Datenbasis zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz dar. Darin werden die Zahlen des jeweiligen Vorjahres vor dem Publikationsdatum angegeben.

Zusätzlich können seit 2015 detaillierte Datenbankabfragen mit dem Programm bzw. der Webseite SurvStat@RKI 2.0 (im Folgenden kurz als „SurvStat“ bezeichnet) des Robert-Koch-Instituts (RKI) zu den Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz durchgeführt werden (53). Damit können bestimmte Details der Meldedaten u.a. zu neu gemeldeten HIV-Infektionen, die zu den meldepflichtigen Ereignissen zählen, spezifisch abgefragt werden. Die Daten werden monatlich aktualisiert, so dass diese Quelle die aktuellste und exakteste Angabe der Zahl der (Neu-) Infizierten mit dem HI-Virus in Deutschland ermöglicht. Prinzipiell lässt sich darüber die Inzidenz HIV-Infizierter ermitteln, jedoch kann die Zahl der Neuinfizierten auch über längere Zeiträume subsummiert werden. Der Zeithorizont reicht jedoch nur bis zum Jahr 2001 zurück, was für die Ermittlung der Prävalenz HIV-infizierter erwachsener Personen in Deutschland deutlich zu kurz, für Jugendliche jedoch ausreichend ist. Außerdem können seit der Erstdiagnose verstorbene HIV-Infizierte nicht abgezogen werden, da deren Zahl nicht aus SurvStat hervorgeht. Somit wird SurvStat für das Dossier primär nur für die Ermittlung der Inzidenz HIV-1-Infizierter herangezogen und zusätzlich für die Abschätzung der Anteile (nicht der Anzahl selbst) prävalenter jugendlicher und erwachsener Patienten. Diese Abschätzung erscheint angesichts einer kumulativen Datenbasis über 18 Jahre in guter Näherung möglich. Angaben zur Patientenzahl prävalenter Patienten werden dem aktuellen Epidemiologischen Bulletin des RKI entnommen.

Prävalenz

Die Prävalenz der Personen, die zum Ende 2017 in Deutschland mit einer HIV-Infektion lebten beträgt > 86.000 (95%-Konfidenzintervall: 80.000 - 92.400) (14). Die Entwicklung der Prävalenz der in Deutschland mit HIV lebenden Personen im zeitlichen Verlauf ist in Abbildung 3-4 beginnend mit dem Jahr 1980 bis inklusive 2017 sowie in 5-Jahresintervallen des Alters der Personen dargestellt.

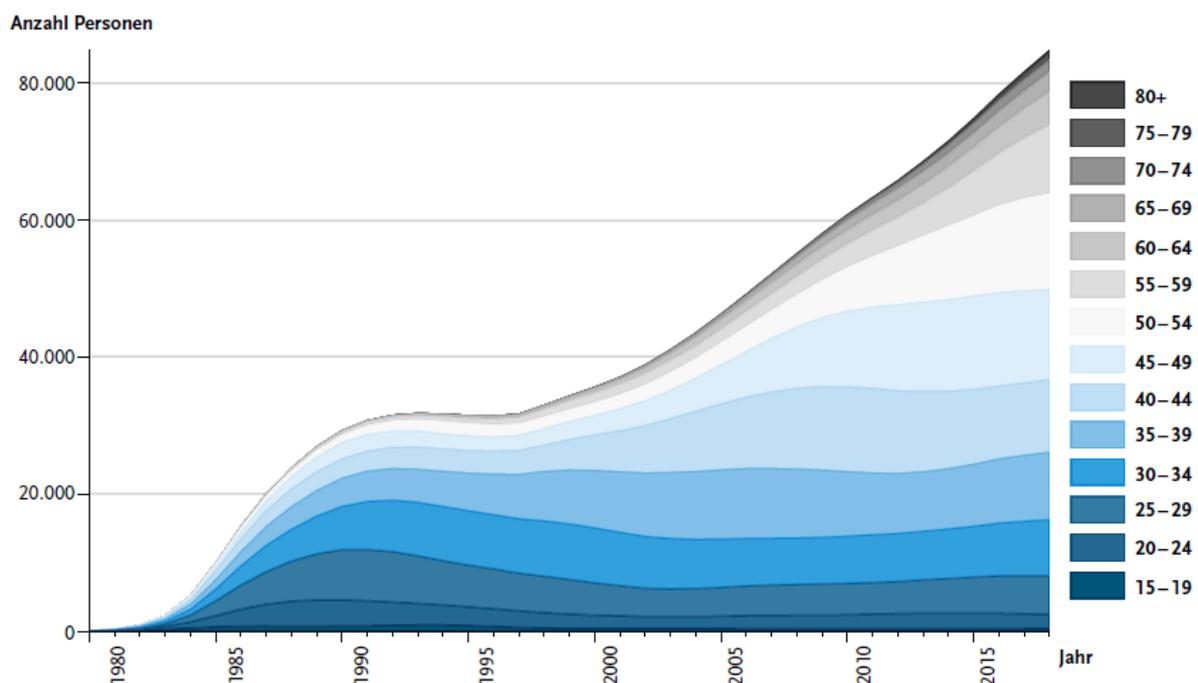
Von den 86.100 in Deutschland im Jahr 2017 mit HIV lebenden Personen sind ca. 69.000 (95%-Konfidenzintervall 64.500 – 74.100) Männer und ca. 16.900 (95%-Konfidenzintervall 15.600 – 18.400) Frauen (14). Das RKI weist darauf hin, dass Angaben von Daten zu Teilgruppen (wie dem Geschlecht) durch Rundungen dazu führen können, dass die Addition nicht exakt zur Gesamtzahl führt (14). Die Zahl der in Deutschland mit HIV lebenden Männer ist also wesentlich größer als die der Frauen (ungefähr viermal so viele Männer wie Frauen).

Numerisch sind die Prävalenzen im Verlauf für die Jahre 2013 bis 2017 (letzte verfügbare Angabe) in Tabelle 3-5 dargestellt. Aus den Angaben in Tabelle 3-5 kann abgeleitet werden, dass die Prävalenz von Menschen mit HIV in Deutschland pro Jahr im Mittel um ca. 1.500 bis 3.000 Personen zunimmt, wobei Schwankungen in dieser Zahl u.a. durch den (jeweils leicht

unterschiedlichen) konkreten Berichtszeitpunkt und Verschiebungen im Meldeverhalten begründet sein können. Die Zunahme um im Mittel knapp 2.200 Personen mit HIV pro Jahr deckt sich sehr gut mit der mittleren Zahl an Neuinfizierten pro Jahr abzüglich der mittleren Zahl verstorbener Personen mit HIV pro Jahr (ca. 2.600 – ca. 450 = 2.150) (14). Der im Vergleich zu 2016 zu erkennende leichte numerische Rückgang der Zahl der Personen, die 2017 in Deutschland mit HIV leben, sollte derzeit nicht im Sinne eines rückläufigen Trends interpretiert werden. Das RKI weist selbst darauf hin, dass durch veränderte Methodik und neu hinzukommende Informationen ein direkter Vergleich der jeweiligen Angaben im zeitlichen Verlauf nicht möglich ist (14).

Insgesamt sind für diese Prävalenz-Angaben summarisch alle Personen gezählt, die HIV infiziert sind, also nicht eingeschränkt auf die für das Indikationsgebiet ausschließlich relevanten HIV-1-Infektionen. Aus den im Folgenden dargestellten Daten ergibt sich jedoch, dass es insgesamt äußerst wenige Patienten mit HIV-2 oder anderen Virus-Varianten gibt und daher die Angabe der Zahl der Patienten in Deutschland, die mit HIV leben, mit der Zahl der Patienten, die mit einer HIV-1-Infektion leben, gleichgesetzt werden kann, da der Unterschied vernachlässigbar ist. Dies ergibt sich aus einer summarischen Abfrage in SurvStat nach der Anzahl der Patienten getrennt nach dem Erreger-Typ über alle seit 2001 gemeldeten Fälle in SurvStat (54). Diese ergab, dass insgesamt nur ca. 0,19 % aller Personen mit HIV nicht HIV-1 infiziert sind (exakt nur 93 von 50.211 Patienten, die entweder mit HIV-2 oder unbekanntem Virustyp gemeldet wurden (54)). Mit diesem Vorgehen wird demnach ein geringfügig konservativer, d. h. die Prävalenz und damit die abzuleitende Patientenzahl geringfügig überschätzender Ansatz gewählt.

Abbildung 3-4: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 1980 bis 2017 nach 5-Jahres-Altersgruppen



Quelle: (14)

Tabelle 3-5: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Personen 2013 bis 2017

	2013	2014	2015	2016	2017
Patienten, die mit HIV/AIDS leben	80.000 (69.000-91.000)	83.400 (77.000-91.200)	84.700 (78.300-91.100)	88.400 (81.500-94.700)	86.000 (80.000-92.400)
Männer	65.000 (56.000-75.000)	68.400 (63.200-74.700)	69.500 (64.500-74.600)	71.900 (66.400-76.700)	69.000 (64.500-74.100)
Frauen	15.000 (12.000-17.000)	15.100 (13.700-16.800)	15.200 (13.900-16.800)	16.600 (14.900-18.000)	16.900 (15.600-18.400)
Kinder (< 15 Jahre)	200	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Todesfälle	550	480 (460-510)	460 (440-480)	460 (430-490)	450 (420- 470)

Angaben: jeweils Schätzwert der Anzahl und dessen 95%-Konfidenzintervall

Quellen: (14, 55-59)

Inzidenz

Die Anzahl der 2012 bis 2018 neu mit HIV-1 diagnostizierten Personen (d. h. die pro Jahr inzidente Patientenanzahl) ist in Tabelle 3-6 pro Geschlecht und summarisch dargestellt (60).

Betrachtet man die Angaben für die Jahre 2016 bis 2018 im Vergleich zu 2015, so kann ein leichter Rückgang der Zahl der Neudiagnostizierten festgestellt werden. Dieser Rückgang ist auch im Vergleich zu 2014 erkennbar, wenn man einbezieht, dass das Jahr 2015 wegen des starken Zuzugs nach Deutschland eine Sonderstellung innehaben könnte. Das RKI konstatiert, dass der 2015 zu verzeichnende Anstieg auf verstärkte Zuwanderung in diesem Jahr zurückzuführen ist, jedoch insgesamt – auch wegen des Rückgangs der Zuwanderung seit 2015 – von einem leichten Rückgang auszugehen sei (52).

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

Geschlecht	Jahr						
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
männlich	2547	2653	2857	2884	2656	2496	2192
weiblich	471	577	662	748	713	643	618
Gesamt	3018	3230	3519	3632	3369	3139	2810

Quelle: (60)

In Tabelle 3-7 sind die Inzidenzen für die Jahre 2012 bis 2018, ebenfalls getrennt nach Geschlecht dargestellt. An diesen Angaben zeigt sich ebenfalls sehr deutlich (wie bereits in Tabelle 3-6), dass die Inzidenz bei den Männern deutlich höher liegt, als bei Frauen. Jedoch ist das Verhältnis der Inzidenzen bezüglich der Geschlechter rückläufig (Verhältnis Männer zu Frauen war 2012 reichlich 5-fach und ist 2018 ca. 3,5-fach).

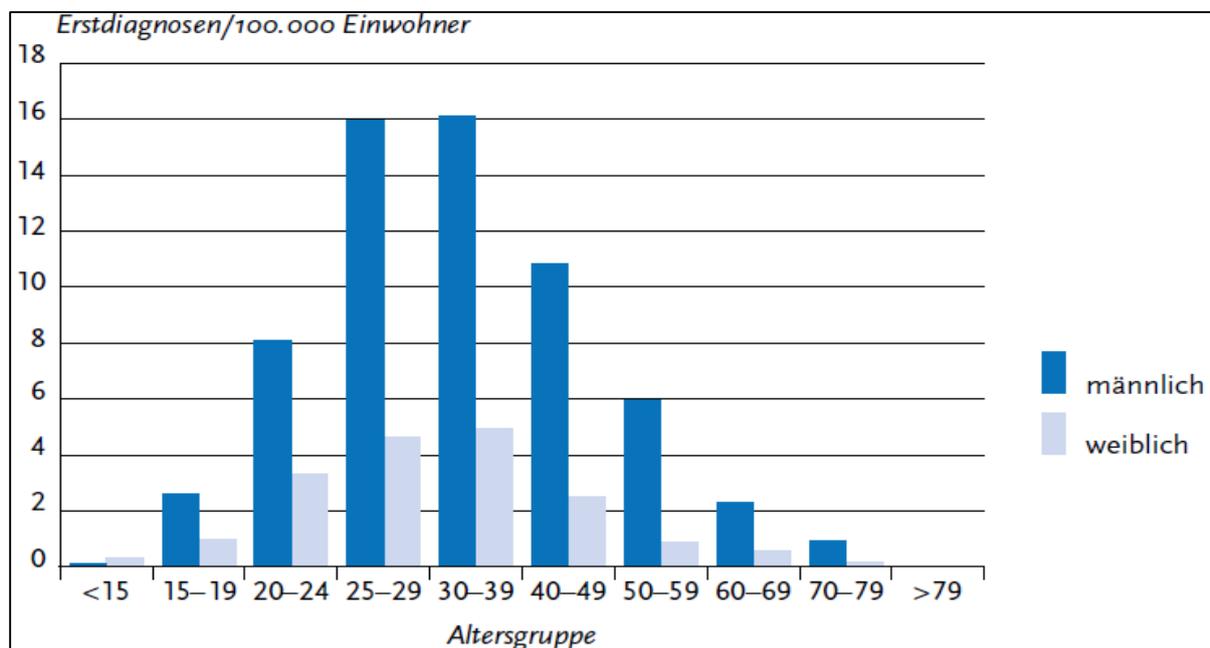
Tabelle 3-7: Inzidenz der HIV-1 Neuinfektionen pro Jahr und Geschlecht (pro 100.000 Einwohner)

Geschlecht	Jahr						
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
männlich	6,47	6,71	7,17	7,12	6,53	6,10	5,36
weiblich	1,14	1,4	1,6	1,8	1,7	1,53	1,47
Gesamt	3,75	4,00	4,33	4,42	4,08	3,79	3,39

Quelle: (61)

Zur Veranschaulichung der Altersabhängigkeit der Inzidenz ist in Abbildung 3-5 graphisch dargestellt, dass die höchste Inzidenz im Altersbereich zwischen dem 25. und 49. Lebensjahr besteht und dann mehr oder weniger symmetrisch bei niedrigerem bzw. höherem Lebensalter abfällt. Diese Altersabhängigkeit gilt qualitativ für Frauen und für Männer, wobei die zwischen den Geschlechtern schon generell demonstrierte deutliche Verschiebung zu jeweils ca. vierfach höheren Inzidenzen bei Männern auch pro dargestelltem fünfjahres-Intervall zu erkennen und zu beachten ist.

Abbildung 3-5: In Deutschland gemeldete HIV-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, 2016



Quelle: (52)

Anmerkung: Die Angaben zur HIV-Infektion für 2017 fehlen im Infektionsepidemiologischen Jahrbuch 2018 und wurden bisher noch nicht veröffentlicht.

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

Die Inzidenz wird für die kommenden 5 Jahre in Übereinstimmung mit dem vom RKI festgestellten Trend als leicht rückläufig angenommen. Dabei besteht die Unsicherheit, wie sich dieser Trend durch die unklare Entwicklung des Zuzuges nach Deutschland tatsächlich manifestiert. Da es zusätzlich einen ebenfalls leichten Rückgang der Mortalität zu verzeichnen gibt, ist trotzdem von einem weiteren ungefähr kontinuierlichen Anstieg der Anzahl der Patienten, die in Deutschland mit HIV (bzw. HIV-1) leben, auszugehen. Unter der Annahme von ca. 2.600 Personen mit Neuinfektionen pro Jahr (im Mittel über die kommenden 5 Jahre) und ca. 450 pro Jahr versterbenden Patienten (14) ergibt sich für diese Abschätzung eine

Zunahme um ca. 2.150 Patienten pro Jahr. Dies führt zu den in Tabelle 3-8 dargestellten Zahlen insgesamt in Deutschland mit HIV lebender Patienten für die Jahre 2019 bis 2023.

Tabelle 3-8: Anzahl der in Deutschland mit HIV lebenden Patienten – Prognose 2019 bis 2023

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023
Anzahl HIV-Patienten	88.150	90.300	92.450	94.600	96.750

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). 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.

In der folgenden Tabelle 3-9 sind die Teilpopulationen der gesamten Zielpopulation für Dolutegravir/Lamivudin (DTG/3TC, Dovato) aufgeführt, die aufgrund der Festlegung der zVT durch den G-BA auch hinsichtlich der Patientenzahlen getrennt betrachtet werden müssen (siehe auch Abschnitt 3.1.1).

Um eine kurze Bezeichnung der Therapie in Tabelle 3-9 (erste Spalte) zu ermöglichen sind die weiteren Details der Charakteristika der Teilpopulationen, die sich aus der Indikation für DTG/3TC ergeben, nicht noch einmal aufgeführt worden. Dabei handelt es sich konkret um die Angabe, dass es sich um die Population von Patienten mit HIV-1 Infektion handelt (bereits weiter oben in diesem Abschnitt adressiert) und dass Patienten mit vorhandenen oder vermuteten INI- oder Lamivudin-Resistenzen oder wegen HBV-Koinfektion ausgeschlossen sind. Außerdem sind mit „Jugendlichen“ konkret Patienten im Alter ab 12 und bis 17 Jahre mit einem minimalen Körpergewicht von 40 kg gemeint. In der anschließenden Begründung der Patientenzahl wird jedoch auf diese Details jeweils eingegangen, da sie bei der Ermittlung der Patientenzahlen zu berücksichtigen sind.

Tabelle 3-9: 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)
DTG/3TC Teilpopulation der nicht vorbehandelten Erwachsenen	2.503	2.196
DTG/3TC Teilpopulation der nicht vorbehandelten Jugendlichen	10	9
DTG/3TC Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation	25.990 - 28.225	22.796 - 24.756
DTG/3TC Teilpopulation der vorbehandelten Erwachsenen mit Umstellungsindikation	17.745 - 19.083	15.564 - 16.737
DTG/3TC Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen ohne Umstellungsindikation	104 - 113	92 - 100
DTG/3TC Teilpopulation der vorbehandelten Jugendlichen mit Umstellungsindikation	71 - 77	63 - 67

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

Anzahl nicht vorbehandelter Patienten:

Zur Ermittlung der Anzahl der nicht-vorbehandelten Patienten in Tabelle 3-9 kann zunächst eine Abfrage in SurvStat zur Ermittlung der Neudiagnostizierten pro Jahr herangezogen werden. Dazu wird die aktuelle Angabe, d.h. die im Jahr 2018 neu berichteten, d.h. die neudiagnostizierten Patienten in SurvStat ermittelt. Es ergeben sich insgesamt 2.818 Patienten für das Jahr 2018 (62). Diese Zahl weicht geringfügig von der Angabe in Tabelle 3-6 ab, da für diese Tabelle das Merkmal Geschlecht zusätzlich in die Datenbankabfrage von SurvStat2.0

einbezogen wurde und nicht alle Patienten eine diesbezügliche Angabe vorliegen haben (Differenz von 8 Patienten). Die Anzahl 2.818 Patienten ist jedoch die korrekte Maximalanzahl und wird daher im Folgenden zugrunde gelegt. Von diesen 2.818 Patienten sind 2.778 Erwachsene, 10 Jugendliche und 30 Kinder (< 12 Jahre bzw. Patienten mit unbekannter Altersangabe) (63-65). Daraus ergibt sich, dass 98,6 % aller im Jahr 2018 neu gemeldeter Patienten mit HIV-Infektion Erwachsene waren und 0,35 % Jugendliche.

Aufgrund der Stabilität der Angaben jährlich neudiagnostizierter Patienten über die letzten mindestens 5 Jahre, ist mit hinreichender Sicherheit davon auszugehen, dass es nicht zu einem plötzlichen deutlichen Anstieg der Anzahl der Patienten (über die Anzahl der neudiagnostizierten Patienten hinaus) kommen kann, die für eine Erstbehandlung mit einer ART in Frage kommen. Das wäre ja nur denkbar, falls bereits infizierte, aber noch nicht diagnostizierte Patienten plötzlich zusätzlich in größerer Zahl mit einer Behandlung beginnen würden. Dies ist in den vergangenen 5 Jahren (und deutlich länger) nie passiert und es gibt keinen vorstellbaren Grund, weshalb sich dies derzeit ändern sollte.

Um nun weiterhin die Zahl der Patienten in der Zielpopulation der nicht vorbehandelten Patienten zu ermitteln, müssen die Patienten ermittelt und von der Anzahl inzidenter Patienten abgezogen werden, die eine übertragene Resistenz-Mutation (Primärresistenz, im Englischen *transmitted drug resistance* (TDR)) gegenüber der Klasse der INI oder gegenüber Lamivudin tragen.

Zur Ermittlung der Häufigkeit von 3TC-TDR ist es ausreichend, die Mutation M184 zu betrachten. Seit Ende der 1990-er Jahre wird international ein statistisch signifikanter stark fallender Trend für NRTI-TDR festgestellt was auch anhand großer Kohortenstudien für Deutschland bestätigt werden konnte (66, 67). Daher ist es wichtig, den Zeithorizont für die Häufigkeit von 3TC-Resistenzen zu beachten und die zeitlich möglichst spätesten Angaben zu verwenden. Es lassen sich schließlich drei Angaben für 3TC-TDR für Deutschland ableiten:

- 0,8 % M148-Resistenz-Mutationen (Zeitraum 1998 bis 2011) (67)
- < 0,5 % M148-Resistenz-Mutationen (im Jahr 2016) (68)
- ca. 0,8 % M148-Resistenz-Mutationen (Zeitraum 1996 bis 2017) (66)

Die Angaben entstammen der deutschen „*ClinSurv-HIV Drug Resistance Study*“ (67) mit einer Kohortengröße von 9.528 Patienten, der Nationalen Surveillance-Studie des RKI im Rahmen der Meldung neuer HIV-Infektionen mit insgesamt 1.879 im Zeitraum zwischen 2013 und 2016 genotypisierter HIV-1-Infizierter (68), sowie der Deutschen HIV-1 Serokonverter-Studie“ (66) mit einer Kohortengröße von 2.715 Patienten. Diese Daten geben ein ausreichend aktuelles und sehr homogenes Bild der Häufigkeit von 3TC-Resistenzen für Deutschland wider. Daher wird für die Herleitung der Patientenzahl im Folgenden eine relative Häufigkeit von 0,8 % von 3TC-TDR aller neu diagnostizierten Personen verwendet.

Bei der Häufigkeit von übertragenen INI-Resistenzen kann von einer sehr geringen Rate ausgegangen werden, da sie generell als sehr selten beschrieben werden und bei den bisher vorliegenden Kohorten-Studien öfter eine INI-Resistenztestung gar nicht durchgeführt wurde. In den Arbeiten (67) und (66) wird trotz ihrer Aktualität beispielsweise auf INI-TDR gar nicht eingegangen bzw. keine Testung durchgeführt. Für Deutschland (69, 70), Österreich (71) und Spanien (72) lassen sich aus den genannten Arbeiten zunächst relative Häufigkeiten für INI-TDR ablesen, die im Bereich von 2 % bis 4 % liegen. Jedoch handelt es sich in allen Fällen nicht um „Signatur-Mutationen“ und damit von fraglicher klinischer Bedeutung, was die herabgesetzte Empfindlichkeit gegenüber INI bei deren Vorliegen betrifft (69-72). Es wird auch erläutert, dass die Häufigkeiten dieser Polymorphismen bereits aus der Ära vor dem Vermarktungsbeginn des ersten INI bekannt waren und nicht angestiegen sind und dass es sich von daher per Definition nicht um TDR handelt (69). Daher wird gegenwärtig von einer vernachlässigbaren Rate an INI-TDR ausgegangen und daraus folgend keine Reduktion der Größe der Zielpopulationen wegen INI-TDR vorgenommen.

Zwischen Jugendlichen und Erwachsenen wird hinsichtlich der diskutierten TDR (gegenüber INI oder 3TC) nicht unterschieden, da kein plausibler Grund erkennbar ist, weshalb das zirkulierende HI-Virus zu unterschiedlichen Anteilen bei Neuinfizierten unterschiedlichen Alters anzutreffen sein sollte. Insofern wird sowohl für Jugendliche als auch für Erwachsene ein Anteil von 0,8 % (wegen Vorliegen von 3TC-TDR) abgezogen.

Zum bestimmungsgemäßen Gebrauch von DTG/3TC gehört weiterhin, dass es bei Patienten mit einer Koinfektion mit dem Hepatitis B-Virus (HBV-Koinfektion) nicht eingesetzt werden sollte. Unter „Besondere Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise für die Anwendung“ (Abschnitt 4.4 der Merkmale des Arzneimittels (23)) ist ausgeführt, dass von der Festkombination DTG/3TC zwar 3TC einen Wirksamkeitsnachweis gegen HBV besitzt, jedoch als Monotherapie gegen HBV nicht empfohlen wird und von daher eine weitere antivirale Komponente zu DTG/3TC kombiniert werden müsste. Dies führt dazu, dass ein Einsatz von DTG/3TC bei HBV-Koinfizierten nicht vorkommen wird und demzufolge Patienten mit HBV-Koinfektion ebenfalls nicht zur Zielpopulation gehören und daher abzuziehen sind.

Zu dem Anteil der HBV-Koinfizierten gibt es eine Überblicksarbeit, die für Westeuropa und die USA eine Spannweite von 6 – 14 % angibt (73). Von den dort genannten Originalarbeiten gestatten nur zwei die Ableitung der gesuchten Kenngröße (74, 75): In den USA wurde an 16.248 HIV-Infizierten eine jährliche Prävalenz der chronischen HBV-Infektion von 8,0 % für den Zeitraum 2000/2001 ermittelt (74). Basierend auf der EuroSIDA-Kohorte wurde für die gesamte bis zum Ende 2004 rekrutierte Kohorte von 9.802 HIV-Infizierten, von denen 5.728 Testergebnisse zum HBsAG (*HBV surface antigen*) aufwiesen, eine Prävalenz der HBV-Koinfektion von 8,7 % gefunden. Allerdings umfasst die EuroSIDA-Kohorte mittlerweile die Patientendaten aus 35 europäischen Ländern sowie aus Israel und Argentinien. Dadurch bedingt ist eine - auch in Hinblick auf eine für Deutschland repräsentative Prävalenz der HBV-Koinfektion - deutliche Heterogenität erkennbar (75). Von daher wird die berichtete Rate von 9,1 % HBV-Koinfektionen in Nord- und Zentraleuropa (umfasst die Länder Belgien Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Island, Luxemburg, die

Niederlande, Norwegen, Österreich, Schweden und die Schweiz (76)) als die für Deutschland repräsentativere herangezogen (75). Es wird außerdem berichtet, dass der Anteil zwischen nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten vergleichbar ist (75). Diese für Deutschland repräsentativsten Angaben sind dabei gut vergleichbar mit den Daten aus den USA (dem nationalen *Surveillance*-Projekt der CDC) für 2000/2001, die bei 19.904 Patienten eine Jahresprävalenz der chronischen Hepatitis B-Infektion von 8,0 % ermittelten (74). In einer weiteren, zusätzlich identifizierten Analyse der Daten der „*UK Collaborative HIV Cohort*“ wurde für 25.973 HIV-Patienten mit mindestens einem HBsAG-Testergebnis im Intervall zwischen 1996 und 2009 eine kumulative Prävalenz der HBV-Koinfektion von 6,9 % ermittelt (95 % -Konfidenzintervall 6,6 % bis 7,2 %) (77). Damit trägt auch diese Quelle zu einer guten Absicherung des Ergebnisses für Zentraleuropa bei. Insgesamt ist zu beachten, dass die Prävalenz der HBV-Infektion bei HIV-positiven Personen (HBV-Koinfektion) deutlich höher liegt, als in der Allgemeinbevölkerung.

Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse wird die für Zentraleuropa ermittelte Prävalenz der HBV-Koinfektion mit 9,1 % im Weiteren für nicht vorbehandelte erwachsene Patienten angewendet.

Für jugendliche Patienten im Alter zwischen 12 bis unter 18 Jahren wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz der HBV-Koinfektion sehr viel niedriger liegt. Da jedoch darüber keine separaten Daten vorliegen, insgesamt aber das mittlere Alter der Patienten der zuvor genannten Kohortenstudien bei ca. 35 Jahre lag (und insgesamt nur sehr wenige Patienten unter 25 Jahren identifiziert wurden), wird im Folgenden bei Jugendlichen kein Abzug wegen HBV-Koinfektion vorgesehen. Es soll nicht suggeriert werden, dass in dieser Alterssubgruppe keine Fälle von HBV-Koinfektion vorkommen. Jedoch wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz für Jugendliche deutlich geringer sein wird als für Erwachsene und dass angesichts der ohnehin sehr geringen Anzahl von Jugendlichen in der Zielpopulation eine in absoluten Patientenzahlen nur sehr geringe Überschätzung (im Sinne einer konservativen Angabe der Patientenzahl) für das Nutzendossier vorliegt, wenn diese (für Jugendliche unbekannt) Prävalenz nicht reduzierend berücksichtigt wird.

Ebenfalls in diesem konservativen Sinne (d.h. die Patientenzahl für diese Teilpopulation der Zielpopulation ggfs. geringfügig überschätzend) wird keine Einschränkung hinsichtlich des Kriteriums des minimalen Körpergewichts von 40 kg vorgenommen. Es wird Jugendliche geben, die dieses Kriterium nicht erfüllen, allerdings ist der Anteil unbekannt und aufgrund der insgesamt sehr geringen Maximalpatientenzahl wird eine weitere Reduktion nicht vorgenommen.

Damit ergibt sich die Zahl der nicht vorbehandelten Jugendlichen aus der Anzahl der inzidenten Jugendlichen minus $0,008 \cdot$ der Anzahl der inzidenten Jugendlichen. Dies ergibt aufgerundet eine Anzahl von 10 nicht vorbehandelten Jugendlichen im Indikationsgebiet ($10 - 10 \cdot 0,008 = 9,92$ und damit aufgerundet 10 Jugendliche).

Die Zahl der nicht vorbehandelten inzidenten Erwachsenen ergibt sich aus der Zahl der inzidenten Erwachsenen minus $9,9 \% \cdot$ der Zahl inzidenter Erwachsener und damit

(aufgerundet) 2.503 nicht vorbehandelte Erwachsene im Indikationsgebiet ($2.778 - 2.778 * 0,099 = 2.502,98$ und damit 2.503 Erwachsene). Der Wert von 9,9 % der Erwachsenen, die für eine Behandlung mit DTG/3TC nicht in Frage kommen, ergibt sich unter der zusätzlichen Annahme, dass die Ereignisse INI- bzw. 3TC-Resistenz unabhängig voneinander auftreten können und der Grad der Abhängigkeit (d.h. mögliche Überschneidung der Ereignisse) dieser beiden Ereignisse von einer HBV-Koinfektion hier vernachlässigt werden kann. Dies erscheint u.a. deshalb eine plausible Näherung, da die Rate an HBV-Koinfektionen ohnehin für knapp 92 % der Ausschlussgründe in dieser Berechnung verantwortlich ist. Daher wurden die drei ermittelten Prozentwerte addiert und es ergibt sich der bereits genannte Wert von 9,9 % ($0,8 \% + 0 \% + 9,1 \% = 9,9 \%$).

Zur Ermittlung des Anteils an diesen Patientenzahlen für die beiden Teilpopulationen der nicht vorbehandelten Patienten im Indikationsgebiet wird die aktuelle Schätzung der Gesamtbevölkerungsgröße in Deutschland benötigt. Diese beträgt (zum 30.09.2018) 82.979.100 Personen (78). Die Zahl der in der GKV versicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) beträgt 72.781.000 Personen (79). Daraus ergibt sich ein Anteil von 87,71 % gesetzlich krankenversicherter Personen in Deutschland.

Zusätzlich wird die Annahme getroffen, dass dieser Anteil von 87,71 % für alle Personen sowohl für die Erwachsenen als auch für die Jugendlichen gilt. Damit kann der Anteil der in den Bereich der GKV fallenden Patienten der Teilpopulationen der nicht vorbehandelten Patienten der Zielpopulation - wie in Tabelle 3-9 angegeben - ermittelt werden. Dies sind $10 * 0,8771$ und somit (aufgerundet) 9 jugendliche Patienten und $2.503 * 0,8771$ und damit (aufgerundet) 2.196 erwachsene Patienten im Bereich der GKV.

Anzahl vorbehandelter Patienten:

Die Angaben in Tabelle 3-9 für vorbehandelte Patienten ergeben sich prinzipiell aus den Angaben zur Prävalenz für das Jahr 2017, welche dem aktuellsten verfügbaren Wert entsprechen (siehe Tabelle 3-5). Zusätzlich ist es erforderlich, die Zahl der prävalenten Personen in Deutschland, die mit HIV leben, schrittweise auf die genannten, sich aus der Festlegung der zVT ergebenden Teilpopulationen der Indikation für DTG/3TC einzuschränken. Nachfolgend wird über mehrere Schritte die Herleitung der Patientenzahlen für die vier darzustellenden Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten im Indikationsgebiet von DTG/3TC vorgenommen. Dabei wird – ausgehend von der Zahl der vorbehandelten HIV-Patienten in Deutschland zunächst eine Aufteilung bezüglich des Alters vorgenommen (zur Unterscheidung von Jugendlichen und Erwachsenen). Anschließend werden diese beiden Altersstrata hinsichtlich des Vorliegens von medizinisch notwendigen Umstellungsindikationen aufgeteilt. Abschließend werden von den vier daraus resultierenden Teilpopulationen innerhalb der vorbehandelten Patienten noch die jeweilig zutreffenden Anteile der Patienten abgezogen, die nicht vom Anwendungsgebiet von DTG/3TC umfasst sind bzw. nicht für eine Behandlung mit DTG/3TC in Frage kommen. Davon ausgehend wird

abschließend dann noch der Anteil der im Rahmen der GKV zu behandelnden Patienten ermittelt.

Zunächst wird grundlegend von den aktuellen Angaben des RKI (14) zu den Personen, die in Deutschland mit HIV leben, ausgegangen. Darin wird die Zahl der HIV-Infizierten (die für diese Herleitung in sehr guter Näherung mit der Zahl der mit HIV-1 Infizierten gleichgesetzt wird, wie weiter oben begründet ist) in Deutschland im Jahr 2017 mit 86.100 (95%-Konfidenzintervall 80.000 bis 92.400) Personen angegeben. Davon sind im gleichen Jahr 74.800 (95%-Konfidenzintervall 69.100 bis 80.900) Personen bereits diagnostiziert und 68.800 (95%-Konfidenzintervall 66.000 bis 71.600) Patienten bereits mit einer ART behandelt. Erfolgreich mit ART behandelt, d.h. mit vollständiger Virussuppression bis unter die Nachweisgrenze, sind 65.500 (95%-Konfidenzintervall 62.800 bis 68.200) Patienten. Daraus lässt sich ableiten, dass insgesamt 3.300 Patienten (95%-Konfidenzintervall hier nicht verfügbar) nicht erfolgreich therapiert sind und folglich eine Gruppe darstellt, die definitiv eine medizinische Umstellungsindikation aufweist.

Im Folgenden werden für die Ableitung der Patientenzahlen – soweit vorhanden – immer die Unter- bzw. Obergrenzen der jeweiligen 95%-Konfidenzintervalle verwendet, um so eine plausible Spannweite für die Angabe zu ermitteln, die die Unsicherheit der Angaben aus dem RKI widerspiegelt.

Um als nächsten Schritt abzuleiten, wie der Anteil von Jugendlichen (im Alter von 12 bis unter 18 Jahren) und Erwachsenen an den genannten Populationen ist, muss der Weg über die SurvStat-Daten des RKI gegangen werden. SurvStat selbst kann für die vollständige Ableitung der hier benötigten Angaben zur Spezifikation der Größe der Patiententeilpopulationen nicht genutzt werden, da sich darin nur Daten aller ab 2001 gemeldeter HIV-positiver Patienten finden (53). Für eine Ermittlung der Prävalenz in Deutschland mit HIV lebender Erwachsener ist dieser Zeitraum damit deutlich zu kurz, wie sich an einem Vergleich der Daten zeigt. Für die Ermittlung Anzahl der prävalenten Jugendlichen ist SurvStat hingegen vollkommen ausreichend und gestattet die vollständige und exakte Erfassung aller gemeldeten Jugendlichen.

Für eine Abfrage aller HIV-positiver Personen in SurvStat (bis Ende 2018) ergeben sich 50.342 Personen (80). Vergleicht man diesen Wert mit der analogen Angabe aus dem Epidemiologischen Bulletin (74.800 HIV diagnostizierte Personen, siehe oben (14)), so erkennt man, dass SurvStat wegen des genannten eingeschränkten Erfassungszeitraumes keine komplette Bezifferung der Personen-/Patientenzahl erlaubt. Andererseits ist die Datenbasis in SurvStat so groß, dass sie sehr gut zur Ableitung von generellen Charakteristika (wie zum Beispiel der Altersverteilung) der Personen, die in Deutschland mit HIV leben, herangezogen werden kann.

Im Folgenden wird daher SurvStat dazu herangezogen, um die Zahl der prävalenten Jugendlichen sowie prävalenter Erwachsener zu ermitteln und schließlich deren Anteil an der Gesamtzahl HIV-diagnostizierten Patienten in SurvStat zu ermitteln. Mit den so ermittelten repräsentativen Anteilen der Patienten pro Alters-Stratum können dann die Angaben aus dem

Epidemiologischen Bulletin für behandelte HIV-Patienten analog auf diese Alters-Strata aufgeteilt werden, da diese Information anderweitig nicht vorliegt.

Es werden in SurvStat für 2001 bis 2018 49.343 Erwachsene identifiziert (81). Die Zahl der Personen, die im Jahr 2019 im Alter zwischen 12 und 17 Jahren sind, lässt sich ebenfalls ermitteln (82). Sie ergibt sich zu 174 Personen, in dem man von 2002 bis 2018 alle inzidenten Personen summiert, die dem genannten Alterskriterium entsprechen (in der Tabelle markierte Felder bezeichnen die Patienten, für die das Alterskriterium zutrifft (83)). Für Erwachsene Patienten kann angesichts der sehr geringen Anzahl von HIV-positiven Jugendlichen und Kindern in Deutschland in guter Näherung auf die genaue Auszählung der jetzt mindestens 18 Jahre alten Patienten verzichtet werden, sondern diese, wie zuvor beschrieben, mit der insgesamt in der Datenbank im Altersbereich registrierten Zahl der Erwachsenen gleichsetzen. Daraus ergibt sich ein Anteil von 98,02 % Erwachsener ($49.343/50.342$) und von 0,3456 % Jugendlicher ($174/50.342$).

Es wird weiter davon ausgegangen, dass die Anteile der bereits mit einer ART behandelten Personen an allen HIV-Diagnostizierten und der Anteil der erfolgreich mit einer ART behandelten Patienten an allen mit einer ART Behandelten gleichermaßen für Jugendliche und Erwachsene in Deutschland Gültigkeit besitzt (lt. dem RKI sind das ca. 92 % bzw. 95 % (14)). Unter dieser Annahme kann die Anzahl der mit ART behandelten Jugendlichen in Deutschland durch Multiplikation des Anteils der Jugendlichen aus SurvStat mit der Anzahl der mit einer ART Behandelten in Deutschland ermittelt werden. Das sind (aufgerundet) zwischen 231 ($66.000 \cdot 0,003456$) und 251 ($71.600 \cdot 0,003456$) Patienten (Unter- bzw. Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls der Angabe aus (14)). Für Erwachsene ergeben sich analog berechnet 64.694 bis 70.183 Patienten (jeweils aufgerundet).

Für die erfolgreich mit ART behandelten Jugendlichen ergeben sich bei analoger Berechnung 218 ($62.800 \cdot 0,003456$) bis 236 ($68.200 \cdot 0,003456$) Patienten und für die „nicht erfolgreich“ behandelten Jugendlichen 12 Patienten.

Für die erfolgreich mit ART behandelten Erwachsenen ergeben sich 61.557 bis 66.850 Patienten und für die „nicht erfolgreich“ behandelten Erwachsenen 3.235 Patienten.

Im nächsten Schritt muss nun die Aufteilung dieser beiden Alters-Strata innerhalb der Teilpopulation der vorbehandelten Patienten in jeweils zwei Teilpopulationen (Patienten mit bzw. ohne medizinisch notwendige Umstellungsindikation) diskutiert und quantifiziert werden.

Diese Aufteilung ist erforderlich geworden, da der G-BA im Rahmen der Beratung zur zVT ausgeführt hat, dass die Unterscheidung hinsichtlich des Vorhandenseins oder Fehlens einer medizinischen Umstellungsindikation im Dossier zu erfolgen hat (24). Dies ist u.a. deshalb erforderlich, da der G-BA die Evidenzbasis der Nutzenbewertung bei vorbehandelten Patienten im Indikationsgebiet hinsichtlich der Gründe für einen Therapiewechsel unterscheiden möchte (24).

Der G-BA hat als medizinisch notwendige Umstellungsgründe virologisches Versagen Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten genannt (24), siehe dazu auch die Ausführungen in Abschnitt 3.1.1. Andererseits, wie auch bereits in Abschnitt 3.2.1 diskutiert, gibt es u.a. in der aktuellen EACS-Leitlinie deutlich mehr Gründe, die eine Umstellung der ART bei Patienten, wie denen im Rahmen der vorliegenden Indikation für DTG/3TC, möglich erscheinen lassen. Diese zusätzlichen Gründe sind u. a., Verhütung von Langzeittoxizität, Vermeidung schwerer Arzneimittelwechselwirkungen, Therapievereinfachung oder geplante Schwangerschaft und damit Gründe, die noch nicht eingetreten sind, jedoch im Interesse der Gesundheit und Lebensqualität des Patienten einen „prophylaktischen“ Wechsel der ART möglich und empfehlenswert erscheinen lassen (22). Dahingehend stellt sich für dieses Nutzenbewertungsverfahren die Frage nach der Praxisrelevanz der Einteilung in die Teilpopulationen „mit und ohne medizinisch notwendige Umstellungsindikation“ in der Definition des G-BA. Der G-BA selbst hat bereits in drei unlängst abgeschlossenen Beschlüssen zu zwei antiretroviralen Kombinationstherapien die Praxisrelevanz der Unterteilung in Frage gestellt und schließlich die so definierten Teilpopulationen hinsichtlich der Zusatznutzenbewertung wieder zusammengefasst (84-86). Dessen ungeachtet wird hier der Festlegung der zVT des G-BA auch in diesem Detail gefolgt (wie bereits in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 beschrieben) und daher im Folgenden die Patientenzahl für beide darzustellende Teilpopulationen (mit bzw. ohne medizinischer Umstellungsindikation) separat hergeleitet.

Um eine Quantifizierung dieser beiden Teilpopulationen hinsichtlich des Vorliegens einer medizinischen Umstellungsindikation innerhalb der Teilpopulation der vorbehandelten Patienten vornehmen zu können, bedarf es möglichst aktueller und repräsentativer Daten, die den Anteil der Patienten beschreiben, die ihre ART aus unterschiedlichen Gründen wechseln. Es gibt einige Publikationen, die sich dieses Themas angenommen haben und die Häufigkeit des Therapiewechsels beschrieben haben. Basis dieser Publikationen sind überwiegend die großen, gut beschriebenen HIV-Kohorten aber auch einige andere eher lokale Erhebungen. Die beste Grundlage, die auch die höchste Vergleichbarkeit zwischen den publizierten Studien dazu gewährleistet, sind Arbeiten zu den Raten der Therapiewechsler (Rate an Therapieumstellungen) von der jeweiligen initialen ART. Im Folgenden wird daher auf diese fokussiert. Außerdem ist die Dauer des *Follow-up* bedeutsam, über das Therapieumstellungen beobachtet wurden. Um eine einheitliche und untereinander gut vergleichbare Basis zu haben, die sich auch mit dem üblichen Zeithorizont im Rahmen von Nutzendossiers nach § 35a SGB V deckt, wurde dafür ein Jahr gewählt. Sehr lange Zeiträume führen dazu, dass schließlich die Rate der Patienten, die die Therapie wechseln, immer weiter ansteigt (und sich letztlich über die gesamte Lebensdauer der mit HIV lebenden Patienten dem Wert 100 % annähern wird, da angenommen werden kann, dass kein Patient über lange Zeiträume ohne auch nur einen Therapiewechsel behandelt werden kann). Daher erscheint der Zeithorizont von einem Jahr hierfür als die relevanteste Basis für die Einschätzung bezüglich der Unterteilung der beiden Teilpopulationen.

Zusätzlich ist es noch erforderlich, dass die schließlich als relevant erachteten Publikationen auch die Gründe für die Therapiewechsel berichten. Dies ist wegen der vom G-BA getroffenen Einschränkungen auf die von ihm genannten medizinisch notwendigen Umstellungsgründe (virologisches Versagen, Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten) erforderlich. Im

Versorgungsalltag, d.h. insbesondere außerhalb von klinischen Studien, ist davon auszugehen, dass es für jede Therapieumstellung einen medizinischen Grund gegeben hat und von daher wäre jedwede Therapieumstellung als „mit Umstellungsindikation“ zu zählen, was aber nicht der Auffassung des G-BA entspricht. Dazu wird im Folgenden der Anteil an der jeweiligen Gesamtstudienpopulation angegeben, der wegen virologischen Therapieversagens, Nebenwirkungen oder Unverträglichkeiten die ART wechselt.

Um für die Ermittlung eine belastbare und repräsentative Basis zu bekommen, wurden ausgehend von den Arbeiten, die bereits in einem kürzlich bewerteten Nutzendossier berichtet wurden (87) unsystematisch nach weiteren Publikationen mit den erforderlichen Daten hinsichtlich des relevanten Patientenkollektivs gesucht, sowie weitere, bei der Firma ViiV Healthcare bekannte Quellen, berücksichtigt.

Auf diesem Wege konnten insgesamt 18 Arbeiten identifiziert werden, die im Volltext gesichtet wurden (23, 34, 88-104). Davon konnten zehn Arbeiten eingeschlossen werden (88, 90, 92-95, 98, 100, 103, 104). Die anderen acht Arbeiten enthielten keine verwertbaren Daten oder unvollständige Angaben oder die Daten waren nicht für die Fragestellung geeignet (34, 89, 91, 96, 97, 99, 101, 102).

Von den zehn eingeschlossenen Arbeiten wurden die Daten von vier Publikationen nicht für eine Gesamtschau verwendet, da:

- das *Follow-up* Intervall, über das die Anzahl der Patienten mit Therapieumstellungen berichtet wurde, betrug abweichend von den anderen Arbeiten nicht ein Jahr, sondern zwei bzw. drei Jahre (88, 98)
- es sich um unizentrische Daten (aus dem gleichen Zentrum) von sehr geringer Stichprobengröße handelte, die zudem von allen anderen, deutlich größeren, multizentrischen Kohortenstudien sehr stark abweichende, nicht plausible Ergebnisse ergaben (90, 93)

Die relevanten Ergebnisse der 6 eingeschlossenen Arbeiten werden im Folgenden in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Überblick über in die Berechnung einbezogenen Angaben zum Anteil der Patienten mit Umstellungsindikation bei vorbehandelten Patienten

Quelle	Kohorte Stich- proben- umfang	Zeitraum der Erhe- bung	Anteil mit Therapie- umstel- lung	Anteil Teilpopulation MIT Umstellungsindikation		Anteil Teilpopu- lation OHNE Umstellungs- indikation
				Anteil Therapie- versagen / Resistenz	Anteil Nebenwir- kungen/Un- verträglich- keiten	
Di Biagio 2016 (94)	ICONA N = 4.052	2008 bis 2014	26 %	8,2 %	39,7 %	52,1 %
Ciccioni 2010 (92)	ICONA N = 1.189	2003 bis 2007	40 %	3,4 %	20,8 %	75,8 %
Elzi 2010 (95)	Swiss HIV Cohort N = 1.318	2005 bis 2008*	29,7 %	5,9 %	15,8 %	78,3 %
Mocroft 2005 (100)	Euro-SIDA N = 1.198	1999 bis 2004	36 %	7,7 %	34,6 %	57,7 %
Vo 2008 (103)	Swiss HIV Cohort N = 634	2004 bis 2005*	44,3 %	5,5 %	57,2 %	37,3 %
Yuan 2006 ^{&} (104)	US HIV Cohort N = 3.414	1996 bis 2003	39,3 %	7,5 %	18,4 %	74,1 %
Mittelwerte			35,9 %	6,37 %	31,08 %	62,55 %
Summe (gerundet)				37,45 %		62,55 %

AWG A: Anwendungsgebiet A dieser Nutzenbewertung; k.A.: keine Angabe

* Dieses Zeitintervall als das späteste verfügbare aus der Publikation wurde hier dargestellt

[&] Es lag lediglich eine Follow-up Periode von im Mittel 324 Tagen zugrunde (mediane Follow-up Zeit: 221 Tage)

In der Gesamtschau der relevantesten Arbeiten, die hinsichtlich der diskutierten Designparameter der Studien sehr gut übereinstimmen und die wegen ihrer Basis von sehr großen, gut dokumentierten HIV-Kohorten aus Europa und USA eine repräsentative Aussage erlauben, ergibt sich ein Anteil der Teilpopulation mit Umstellungsindikation von 30 – 40 % (entsprechend einem Anteil von Patienten ohne Umstellungsindikation von 60 – 70 %) an der gesamten Zielpopulation. Darüber hinaus wird in der Arbeit von Helleberg et al. aus dem Jahr 2013 (98), die in die obige Darstellung wegen der abweichenden *Follow-up* Periode nicht valide einbezogen werden konnte, zusammenfassend in der Diskussion ein Anteil der Patienten mit

Umstellungsindikation von 30 – 50 % genannt. In dieser Spanne ist jedoch der Anteil der Patienten, die wegen Therapieversagen oder Resistenzen wechseln – der hier benötigt wird und in Tabelle 3-10 abgeleitet ist – noch nicht bereinigt, so dass die Angabe für den Vergleich zu Tabelle 3-10 noch um einige Prozentpunkte nach unten korrigiert werden müsste. Insofern lässt sich eine gute Übereinstimmung aus der identifizierten Literatur und dieser Angabe in Helleberg et. al. (2013) feststellen.

In Tabelle 3-10 fällt eine größere Heterogenität der berichteten relativen Häufigkeiten der Umstellung wegen Nebenwirkungen und/oder Unverträglichkeit auf, die wiederum die komplementäre Angabe des Anteils ohne Umstellungsindikation direkt beeinflusst. Diese könnte teilweise durch die Art der Angabe in der Publikation verursacht sein. Zum Beispiel werden Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen nur in DiBagio, 2016 (94) getrennt berichtet und wurden daher hier addiert; in allen anderen Arbeiten gab es nur eine summarische Angabe für beide Kategorien. Es ist jedoch in dem Falle der getrennten Angabe von einer merklichen Überschneidung auszugehen, d.h. die Summe der Anteile von Patienten mit Nebenwirkungen bzw. mit Unverträglichkeiten ist höchstwahrscheinlich deutlich höher als der Anteil der Patienten mit Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen. Daher führt die Addition (wie bei DiBaggio, 2016 vorgenommen) vermutlich zu einer Überschätzung. Insgesamt besteht bei der Zuordnung eines Umstellungsgrundes in retrospektiven Kohortenstudien eine höhere Unsicherheit, als bei prospektiven Kohortenstudien, wobei einige der Kohorten eine Kodierung für Umstellungsgründe bereits vorgesehen hatten. Letztlich können die Angaben daher nur so herangezogen werden, wie sie vorliegen, da der sich ergebende Mittelwert wieder plausibel erscheint. Die Rate der Patienten, die wegen virologischem Versagen die Therapie wechseln zeigt hingegen ein sehr homogenes Bild.

Um angesichts der relativ großen Spannweite der Patientenanzahl im gesamten Indikationsgebiet nicht zusätzlich noch mit Spannweiten bezüglich der Aufteilung in den Teilpopulationen rechnen zu müssen – auch vor dem Hintergrund der zu diskutierenden Praxisrelevanz dieser Aufteilung – wird im Folgenden mit den Mittelwerten der abgeleiteten relativen Häufigkeiten der Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet gearbeitet:

- **Anteil der Patienten ohne Umstellungsindikation: 62,55 %**
- **Anteil der Patienten mit Umstellungsindikation: 37,45 %**

Anschließend werden die bereits weiter oben ermittelten Anzahlen für Patienten auf erfolgreicher ART nach diesen Verhältnissen aufgeteilt.

Zu der Zahl der Patienten mit medizinisch notwendiger Umstellungsindikation werden nun noch die Patienten hinzugezählt, die „nicht erfolgreich“ mit einer ART behandelt wurden (d.h. für die keine erfolgreiche Virussuppression erreicht wurde), da diese eine medizinisch notwendige Umstellungsindikation aufweisen. Dies wird jeweils für Jugendliche und Erwachsene durchgeführt. Ausgehend von 3.300 „nicht erfolgreich“ mit einer ART Behandelten (definiert als die Differenz der Mittelwerte der Anzahl aller mit ART behandelte

und erfolgreich mit ART behandelter Patienten), ergeben sich daraus zusätzlich 3.235 Erwachsene und 12 Jugendliche mit medizinisch notwendiger Umstellungsindikation.

Daraus ergeben sich nun die Spannweiten der maximalen Patientenzahlen in den relevanten Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten:

- **Vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation:** 38.504 - 41.815
- **Vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation:** 26.288 - 28.270
- **Vorbehandelte Jugendliche ohne Umstellungsindikation:** 136 - 148
- **Vorbehandelte Jugendliche mit Umstellungsindikation:** 93 - 100

Um die Zahl der Patienten in der Zielpopulation der vorbehandelten zu ermitteln, die für eine Behandlung mit DTG/3TC tatsächlich in Frage kommen, muss weiterhin die Patientenzahl ermittelt und von der zuvor genannten maximalen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der vorbehandelten Patienten abgezogen werden, die eine erworbene Resistenz-Mutation (Sekundärresistenz, im Englischen *acquired drug resistance* (ADR)) gegenüber der Klasse der INI oder gegenüber Lamivudin tragen.

Zur Ermittlung der Häufigkeit von 3TC-ADR ist es ausreichend, die Mutation M184 zu betrachten. Seit Ende der 1990-er Jahre wird international ein statistisch signifikanter stark fallender Trend für NRTI-ADR festgestellt was auch unabhängig für Deutschland anhand der großen ClinSuv-HIV-Kohorte bestätigt werden konnte (67). Daher ist es wichtig, den Zeithorizont für die Häufigkeit von 3TC-Resistenzen zu beachten und die zeitlich möglichst spätesten Angaben zu verwenden. Es lassen sich schließlich neben der Angabe aus Deutschland noch drei weitere Angaben für 3TC-ADR aus Frankreich und den USA zur Ableitung heranziehen:

- 16,7 % M148-Resistenz-Mutationen (Zeitraum 1998 bis 2011) (67)
- 14,8 % M148-Resistenz-Mutationen (im Jahr 2010) (105)
- 17,9 % M148-Resistenz-Mutationen (Zeitraum 2003 bis 2010) (106)
- 17,8 % M148-Resistenz-Mutationen (Zeitraum 2011 bis 2014) (107)

Diese Daten geben ein ausreichend aktuelles und ausreichend homogenes Bild der Häufigkeit von 3TC-Resistenzen. Der selbst berechnete Wert von 16,7 % aus (67) ergibt sich, indem man die (in Abbildung 2 der Arbeit angegebenen) 34,0 % der Patienten mit einer M148-Mutation (von allen 1.007 Patienten mit einer NRTI-Mutation) in eine absolute Patientenzahl von 343 Patienten umrechnet. Wenn man diese auf die 2.049 Patienten in der Kohorte bezieht, ergeben sich die 16,7 %. Dies ist hier der adäquate Wert, da wir für die Ableitung der Patientenzahl in

der Zielpopulation den Anteil aller Patienten kennen müssen, die unter ART eine M148-Mutation entwickeln (und nicht, wie in der Arbeit aus anderen Gründen so vorgenommen) den Anteil an allen mit NRTI-behandelten Patienten benötigen.

Obwohl der Anteil der Patienten mit M148-Mutation und damit 3TC-Resistenz für Deutschland aktuell vermutlich bereits etwas niedriger liegt, wird für die Herleitung der Patientenzahl im Folgenden die publizierte relative Häufigkeit von 16,7 % von 3TC-ADR für vorbehandelte Patienten verwendet.

Die Häufigkeit von erworbenen INI-Resistenzen ist insgesamt niedriger als von bspw. NRTI. Es ist ein Vorteil von DTG, eine sehr hohe Resistenzbarriere zu besitzen. Es liegt zu INI-ADR nur eine relevante Quelle aus Deutschland vor (67). Die Daten dieser Publikation liegen der Veröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin des RKI zugrunde (108). Andere Arbeiten konnten nicht identifiziert werden, da einige Studien eine selektierte Patientenpopulation, die bereits mit einem INI vorbehandelt worden war und dann beobachtet wurde, in welcher Häufigkeit u.a. wegen INI-Resistenzen die Therapie gewechselt wurde. Dabei wurden dann auch nur Testungen auf Resistenz gegenüber dem spezifischen INI vorgenommen. Insofern sind solche Studien für den Zweck der Ableitung der Größe der gesamten Zielpopulation nicht geeignet.

Aus der Arbeit (67) ergibt sich eine INI-ADR von 6,7 %. Bei der Angabe dieses Wertes ist zu beachten, dass insgesamt eine Testung auf INI-Resistenz nur bei wenigen Patienten durchgeführt wurde (150 Patienten). Von diesen wiesen 10 eine INI-Resistenz auf, was 6,7 % der getesteten Patienten sind. Auch hier – wie schon bei den nicht-vorbehandelten Patienten – ist zu berücksichtigen, dass für die Ableitung der Patientenzahl in der gesamten Zielpopulation der vorbehandelten Patienten der Anteil mit INI-Resistenzen an allen darauf getesteten Patienten herangezogen werden muss (und nicht der deutlich höhere Anteil der mit INI Behandelten).

Zwischen Jugendlichen und Erwachsenen wird hinsichtlich der diskutierten ADR (gegenüber INI oder 3TC) nicht unterschieden, da kein plausibler Grund erkennbar ist, weshalb das zirkulierende HI-Virus zu unterschiedlichen Anteilen bei Neuinfizierten unterschiedlichen Alters anzutreffen sein sollte.

Bezüglich der relativen Häufigkeit des Auftretens einer HBV-Koinfektion gibt es keine Unterschiede zu den Ausführungen und Quellen bei nicht vorbehandelten Patienten (siehe weiter oben in diesem Abschnitt). Auf der Grundlage dieser Darstellungen wird für vorbehandelte erwachsene Patienten mit einer Prävalenz der HBV-Koinfektion von 9,1 % gerechnet.

Bei jugendlichen vorbehandelten Patienten wird – mit den analogen Überlegungen wie bei nicht vorbehandelten Jugendlichen - davon ausgegangen, dass der Abzug von Patienten wegen HBV-Koinfektion aufgrund der Seltenheit vernachlässigt werden kann.

Ebenfalls in diesem konservativen Sinne (d.h. die Patientenzahl für diese Teilpopulation der Zielpopulation ggfs. geringfügig überschätzend) wird keine Einschränkung hinsichtlich des

Kriteriums des minimalen Körpergewichts von 40 kg vorgenommen. Es wird Jugendliche geben, die dieses Kriterium nicht erfüllen, allerdings ist der Anteil unbekannt und aufgrund der insgesamt sehr geringen Maximalpatientenzahl wird eine weitere Reduktion nicht vorgenommen.

Zur Berechnung der Patientenzahl wird weiterhin für Jugendliche und Erwachsene davon ausgegangen, dass die Ereignisse INI- bzw. 3TC-Resistenz unabhängig voneinander auftreten können und der Grad der Abhängigkeit (d.h. mögliche Überschneidung der Ereignisse) dieser beiden Ereignisse von einer HBV-Koinfektion hier vernachlässigt werden kann. Daher ist es plausibel, jeweils die Summe der Raten erworbener INI- oder 3TC-Resistenzen sowie der HBV-Koinfektion für den Anteil der Patienten heranzuziehen, die nicht für eine Behandlung mit DTG/3TC in Frage kommen.

Insgesamt sind also 23,4 % (16,7 % + 6,7 % = 23,4 %) der Jugendlichen und 32,5 % der Erwachsenen (9,1 % + 16,7 % + 6,7 % = 32,5 %) abzuziehen. Dies gilt jeweils unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen einer medizinisch notwendigen Umstellungsindikation.

Daraus ergeben sich als Zwischenstand die folgenden Spannweiten für die vier relevanten Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten in der Zielpopulation für DTG/3TC (jeweils aufgerundet auf nächsthöhere Patientenzahl):

- **Vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation:** 25.990 - 28.225
- **Vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation:** 17.745 - 19.083
- **Vorbehandelte Jugendliche ohne Umstellungsindikation:** 104 - 113
- **Vorbehandelte Jugendliche mit Umstellungsindikation:** 71 - 77

Abschließend soll noch der Anteil der Patienten im Bereich der GKV für die vier Teilpopulationen abgeleitet werden.

Zur Ermittlung des Anteils an diesen Patientenzahlen für die beiden Teilpopulationen der nicht vorbehandelten Patienten im Indikationsgebiet wird die aktuelle Schätzung der Gesamtbevölkerungsgröße in Deutschland benötigt. Diese beträgt (zum 30.09.2018) 82.979.100 Personen (78). Die Zahl der in der GKV versicherten Personen (inkl. mitversicherter Angehöriger) beträgt 72.781.000 Personen (79). Daraus ergibt sich ein Anteil von 87,71 % gesetzlich krankenversicherter Personen in Deutschland.

Zusätzlich wird die Annahme getroffen, dass dieser Anteil von 87,71 % für alle Personen sowohl für die Erwachsenen als auch für die Jugendlichen gilt. Damit kann der Anteil der in den Bereich der GKV fallenden Patienten der Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten der Zielpopulation - wie in Tabelle 3-9 angegeben - ermittelt werden.

Es ergeben sich die folgenden finalen Schätzungen zur Größe der Teilpopulationen der vorbehandelten Patienten für den Bereich der GKV (Spannweiten, jeweils aufgerundet auf nächsthöhere Patientenzahl):

- **Anzahl der vorbehandelten erwachsenen GKV-Patienten in der Zielpopulation: 38.636 bis 41.793**
 - **davon erwachsene Patienten ohne Umstellungsindikation: 22.796 – 24.756**
 - **davon erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation: 15.564 – 16.737**

- **Anzahl der vorbehandelten jugendlichen GKV-Patienten in der Zielpopulation: 155 bis 167**
 - **davon jugendliche Patienten ohne Umstellungsindikation: 92 – 100**
 - **davon jugendliche Patienten mit Umstellungsindikation: 63 – 67**

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/Lamivudin	Nicht vorbehandelte Erwachsene	Beleg für geringen Zusatznutzen	2.196
Dolutegravir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte Jugendliche	Hinweis auf geringen Zusatznutzen	9
Dolutegravir/Lamivudin	Vorbehandelte Erwachsene ohne Umstellungsindikation	Zusatznutzen nicht belegt	22.796 bis 24.756
Dolutegravir/Lamivudin	Vorbehandelte Erwachsene mit Umstellungsindikation	Zusatznutzen nicht belegt	15.564 bis 16.737
Dolutegravir/Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche ohne Umstellungsindikation	Zusatznutzen nicht belegt	92 bis 100
Dolutegravir/Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche mit Umstellungsindikation	Zusatznutzen nicht belegt	63 bis 67

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.

Die Patientenzahlen in Tabelle 3-11 ergeben sich aus den Ausführungen und Begründungen der Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4.

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, Anzahl der Patienten:

Zur Darstellung der epidemiologischen Kennzahlen für die Erkrankung generell sowie für die Größe der Zielpopulation und der Population mit Zusatznutzen wurden Daten des RKI herangezogen. Die Daten des RKI basieren auf den kontinuierlichen Übermittlungen meldepflichtiger Erkrankungen und stellen eine solide Datenbasis für bevölkerungsbezogene, epidemiologische Untersuchungen dar.

Alle weiteren Informationsquellen und deren Identifikation sind in den jeweiligen Abschnitten ausführlich dargestellt und begründet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Barre-Sinoussi, F, Chermann, JC, Rey, F, Nugeyre, MT, Chamaret, S, Gruest, J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):868-71.
2. Gallo, RC, Sarin, PS, Gelmann, EP, Robert-Guroff, M, Richardson, E, Kalyanaraman, VS, et al. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983;220(4599):865-7.
3. Hoffman C., Rockstroh H. HIV 2018/19. 2018.
4. Cozzi Lepri, A, Sabin, CA, Phillips, AN, Lee, CA, Pezzotti, P, Rezza, G. The rate of CD4 decline as a determinant of progression to AIDS independent of the most recent CD4 count. The Italian Seroconversion Study. *Epidemiol Infect*. 1998;121(2):369-76.
5. Fischl, MA, Richman, DD, Causey, DM, Grieco, MH, Bryson, Y, Mildvan, D, et al. Prolonged zidovudine therapy in patients with AIDS and advanced AIDS-related complex. AZT Collaborative Working Group. *JAMA*. 1989;262(17):2405-10.
6. Swanson, CE, Tindall, B, Cooper, DA. Efficacy of zidovudine treatment in homosexual men with AIDS-related complex: factors influencing development of AIDS, survival and drug intolerance. Australian Zidovudine Study Group. *AIDS*. 1994;8(5):625-34.
7. Pezzotti, P, Phillips, AN, Dorrucchi, M, Lepri, AC, Galai, N, Vlahov, D, et al. Category of exposure to HIV and age in the progression to AIDS: longitudinal study of 1199 people with known dates of seroconversion. HIV Italian Seroconversion Study Group. *BMJ*. 1996;313(7057):583-6.
8. Rosenberg, PS, Goedert, JJ, Biggar, RJ. Effect of age at seroconversion on the natural AIDS incubation distribution. Multicenter Hemophilia Cohort Study and the International Registry of Seroconverters. *AIDS*. 1994;8(6):803-10.
9. Center of Disease Control and Prevention. 2014. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection; Abrufbar unter: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm?s_cid=rr6303a1_e#Tab [Zugriff am: 05.02.2019].
10. Deeks, SG, Tracy, R, Douek, DC. Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection. *Immunity*. 2013;39(4):633-45.
11. Hunt, PW, Lee, SA, Siedner, MJ. Immunologic Biomarkers, Morbidity, and Mortality in Treated HIV Infection. *J Infect Dis*. 2016;214 Suppl 2:S44-50.
12. Weber, R, Ruppik, M, Rickenbach, M, Spoerri, A, Furrer, H, Battegay, M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2013;14(4):195-207.
13. Lee, FJ, Amin, J, Carr, A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. *PLoS One*. 2014;9(5):e97482.
14. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2017. *Epidemiologisches Bulletin*. 2018;47.
15. Donnelly, CA, Bartley, LM, Ghani, AC, Le Fevre, AM, Kwong, GP, Cowling, BJ, et al. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. *HIV Med*. 2005;6(3):170-8.

16. Napravnik, S, Poole, C, Thomas, JC, Eron, JJ, Jr. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31(1):11-9.
17. Sterling, TR, Lyles, CM, Vlahov, D, Astemborski, J, Margolick, JB, Quinn, TC. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis.* 1999;180(3):666-72.
18. Sterling, TR, Vlahov, D, Astemborski, J, Hoover, DR, Margolick, JB, Quinn, TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med.* 2001;344(10):720-5.
19. DAIG Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Österreichische AIDS-Gesellschaft. 2017. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion; Abrufbar unter: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf> [Zugriff am: 07.02.2019].
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1979/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_TrG.pdf [Zugriff am: 17.04.2019].
21. Ecke J. 2017. HIV-Zyklus Therapiemöglichkeiten; Abrufbar unter: http://www.naturstudiendesign.de/bilder/Medizin/10_Immunologie/HIV_Zyklus_2.htm [Zugriff am: 07.02.2019].
22. European AIDS Clinical Society. 2018. Guidelines Version 9.1; Abrufbar unter: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-german.pdf [Zugriff am: 20.11.2017].
23. European Medicines Agency. EPAR Dovato Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2019.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-251. 2019.
25. Hall, HI, Holtgrave, DR, Maulsby, C. HIV transmission rates from persons living with HIV who are aware and unaware of their infection. *AIDS.* 2012;26(7):893-6.
26. Kaufmann, GR, Elzi, L, Weber, R, Furrer, H, Giulieri, S, Vernazza, P, et al. Interruptions of cART limits CD4 T-cell recovery and increases the risk for opportunistic complications and death. *AIDS.* 2011;25(4):441-51.
27. Götte, M. The distinct contributions of fitness and genetic barrier to the development of antiviral drug resistance. *Curr Opin Virol.* 2012;2(5):644-50.
28. Tang, MW, Shafer, RW. HIV-1 antiretroviral resistance: scientific principles and clinical applications. *Drugs.* 2012;72(9):e1-25.
29. de Oliveira e Silva, AC, Reis, RK, Nogueira, JA, Gir, E. Quality of life, clinical characteristics and treatment adherence of people living with HIV/AIDS. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014;22(6):994-1000.
30. Langebeek, N, Sprenger, HG, Gisolf, EH, Reiss, P, Sprangers, MA, Legrand, J, et al. A simplified combination antiretroviral therapy regimen enhances adherence, treatment satisfaction and quality of life: results of a randomized clinical trial. *HIV Med.* 2014;15(5):286-90.
31. Mühlbacher, AC, Stoll, M, Mahlich, J, Nubling, M. Evaluating the concordance of physician judgments and patient preferences on AIDS/HIV therapy - a Discrete Choice Experiment. *Health Econ Rev.* 2013;3(1):30.
32. Mühlbacher, AC, Stoll, M, Mahlich, J, Nubling, M. Patient preferences for HIV/AIDS therapy - a discrete choice experiment. *Health Econ Rev.* 2013;3(1):14.

33. Murray, Mea. Evaluating Patient Preferences For Hiv Therapy: Results From A Discrete Choice Experiment In The Uk And Germany. *Value in Health*. 2014;17(3, A279).
34. Skwara, P, Bociaga-Jasik, M, Kalinowska-Nowak, A, Sobczyk-Krupiarz, I, Garlicki, A. Adherence to single-tablet versus multiple-tablet regimens in the treatment of HIV infection - A questionnaire-based survey on patients satisfaction. *HIV & AIDS Review*. 2014;13:95-9.
35. ViiV Healthcare. 2019. Fachinformation zu Triumeq; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020307> [Zugriff am: 17.04.2019].
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dolutegravir; Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2911/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_TrG.pdf [Zugriff am: 17.04.2019].
37. Dow, DE, Bartlett, JA. Dolutegravir, the Second-Generation of Integrase Strand Transfer Inhibitors (INSTIs) for the Treatment of HIV. *Infect Dis Ther*. 2014;3(2):83-102.
38. 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. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(10):4552-9.
39. 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. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(2):813-21.
40. Lopes, S, O'Day, K, Van Stiphout, J, Punekar, Y, Radford, M, Scarlet Haas, J. Prescription Patterns of Comedication and Potential for Drug-Drug Interactions With Antiretroviral Therapy (ART) in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Patients in a Retrospective Claims Database in Germany: Implications for Adequate HIV Treatment Selection. *HIV Drug Therapy Glasgow*; 28. - 31.10.2018; Glasgow, UK.2018.
41. Lennox, JL, DeJesus, E, Lazzarin, A, Pollard, RB, Madruga, JV, Berger, DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9692):796-806.
42. Lennox, JL, DeJesus, E, Berger, DS, Lazzarin, A, Pollard, RB, Ramalho Madruga, JV, et al. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(1):39-48.
43. 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. *Lancet*. 2012;379(9835):2439-48.
44. Eron, JJ, Young, B, Cooper, DA, Youle, M, DeJesus, E, Andrade-Villanueva, J, et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2010;375(9712):396-407.
45. Wainberg, MA. The Need for Development of New HIV-1 Reverse Transcriptase and Integrase Inhibitors in the Aftermath of Antiviral Drug Resistance. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:238278.
46. Gilead Sciences Limited International. 2018. Fachinformation zu Stribild®; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014689> [Zugriff am: 17.04.2019].

47. Serrao, E, Odde, S, Ramkumar, K, Neamati, N. Raltegravir, elvitegravir, and metoogravir: the birth of "me-too" HIV-1 integrase inhibitors. *Retrovirology*. 2009;6:25.
48. ViiV Healthcare. Evaluation of Patient Satisfaction With HIV Therapy – A Multicentre European Study: Germany. *Oxford Outcomes*. 2013;0018-0474.
49. Baril, JG, Angel, JB, Gill, MJ, Gathe, J, Cahn, P, van Wyk, J, et al. Dual Therapy Treatment Strategies for the Management of Patients Infected with HIV: A Systematic Review of Current Evidence in ARV-Naive or ARV-Experienced, Virologically Suppressed Patients. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148231.
50. Clinicaltrials.gov. 2019. Switch Study to Evaluate Dolutegravir Plus Lamivudine in Virologically Suppressed Human Immunodeficiency Virus Type 1 Positive Adults (TANGO); Abrufbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03446573> [Zugriff am: 17.04.2019].
51. Marcotullio, S, Spire, B, Garcia, D, Krehl, M, Muchenje, M, et. al. EU Patient Experience & Views on Antiretroviral Treatment -Findings from the Positive Perspectives Study in the subset of German patients. 14. Kongress für Infektionskrankheiten und Tropenmedizin - 16. Jahrestagung der DGPI, Köln. 2018.
52. Robert Koch-Institut (RKI). Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2016, Kapitel 6.21 HIV-Infektion. 2017:111-6.
53. Robert Koch-Institut (RKI). 2019. SurvStat@RKI 2.0; Abrufbar unter: <https://survstat.rki.de> [Zugriff am: 19.03.2019].
54. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0, Abfrage Virustyp - alle Daten bis inkl. 2018. 2019.
55. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2012. *Epidemiologisches Bulletin*. 2013;45.
56. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2013. *Epidemiologisches Bulletin*. 2014;44.
57. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2014. *Epidemiologisches Bulletin*. 2015;45.
58. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2015. *Epidemiologisches Bulletin*. 2016;45.
59. Robert Koch-Institut (RKI). Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland - Stand Ende 2016. *Epidemiologisches Bulletin*. 2017;47.
60. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0, Abfrage Anzahl inzidenter Patienten nach Geschlecht in den Jahren 2012 bis 2018. 2019.
61. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0, Abfrage Inzidenz 2012 bis 2018. 2019.
62. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0, Abfrage Anzahl inzidenter Patienten 2018. 2019.
63. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0, Abfrage Anzahl im Jahr 2018 inzidenter Erwachsener. 2019.
64. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0, Abfrage Anzahl im Jahr 2018 inzidenter Jugendlicher. 2019.
65. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0, Abfrage Anzahl im Jahr 2018 inzidenter Kinder und Patienten unbekanntes Alters. 2019.

66. Machnowska, P, Meixenberger, K, Schmidt, D, Jessen, H, Hillenbrand, H, Günsenheimer-Bartmeyer, B, et al. Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. PLoS One. 2019;14(1):e0209605.
67. Schmidt, D, Kollan, C, Fatkenheuer, G, Schuler, E, Stellbrink, HJ, Noah, C, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. PLoS One. 2014;9(8):e104474.
68. Hauser A. Trends for transmitted drug resistance and prevalence of non-B subtypes in recent infections - results from the national molecular surveillance, Germany, 2013-2016. 15th European Meeting on HIV & Hepatitis 2017.
69. Hauser, A, Hofmann, A, Hanke, K, Bremer, V, Bartmeyer, B, Kuecherer, C, et al. National molecular surveillance of recently acquired HIV infections in Germany, 2013 to 2014. Euro Surveill. 2017;22(2).
70. Hauser, A, Hofmann, A, Meixenberger, K, Altmann, B, Hanke, K, et al. Prevalence of resistance to integrase inhibitors in newly diagnosed HIV cases: results from the national molecular surveillance, Germany 2014-2017. 16th European Meeting on HIV & Hepatitis 2018; Rom 2018.
71. Zoufaly, A, Kraft, C, Schmidbauer, C, Puchhammer-Stoeckl, E. Prevalence of integrase inhibitor resistance mutations in Austrian patients recently diagnosed with HIV from 2008 to 2013. Infection. 2017;45(2):165-70.
72. Casadella, M, van Ham, PM, Noguera-Julian, M, van Kessel, A, Pou, C, Hofstra, LM, et al. Primary resistance to integrase strand-transfer inhibitors in Europe. J Antimicrob Chemother. 2015;70(10):2885-8.
73. Alter, MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. J Hepatol. 2006;44(1 Suppl):S6-9.
74. Kellerman, S, Hanson, D, McNaghten, A, Fleming, P. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. The Journal of infectious diseases. 2003;188:571-7.
75. Konopnicki, D, Mocroft, A, de Wit, S, Antunes, F, Ledergerber, B, Katlama, C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS. 2005;19(6):593-601.
76. Lazarus, JV, Laut, KG, Safreed-Harmon, K, Peters, L, Johnson, M, Fatkenheuer, G, et al. Disparities in HIV clinic care across Europe: findings from the EuroSIDA clinic survey. BMC Infect Dis. 2016;16:335.
77. Price, H, Bansi, L, Sabin, CA, Bhagani, S, Burroughs, A, Chadwick, D, et al. Hepatitis B virus infection in HIV-positive individuals in the UK collaborative HIV cohort (UK CHIC) study. PLoS One. 2012;7(11):e49314.
78. Destatis. 2019. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011_Bevölkerungsstand zum 30.09.2018; Abrufbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html> [Zugriff am: 16.04.2019].
79. BMG. 2019. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln_KF18Bund_März 2019; Abrufbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund_Maerz_2019.pdf [Zugriff am: 16.04.2019].
80. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0, Abfrage Anzahl inzidenter Patienten 2001 bis 2018. 2019.
81. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0, Abfrage Anzahl inzidenter Erwachsener 2001 bis 2018. 2019.

82. Robert Koch-Institut (RKI). SurvStat@RKI 2.0, Abfrage Anzahl der Patienten, die im Jahr 2019 12 bis 17 Jahre alt sind. 2019.
83. ViiV Healthcare. Aufbereitete Ergebnistabelle aus SurvStat2.0 zur Anzahl der Patienten, die im Jahr 2019 12 bis 17 Jahre alt sind. 2019.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016. 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 - Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3828/2016-06-16_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofoviralfenamid_D-206_TrG.pdf [Zugriff am: 18.03.2019].
85. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2017. 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 - Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4142/2017-01-05_AM-RL-XII_Emtricitabin-Rilpivirin-TAF_D-248_TrG.pdf [Zugriff am: 29.11.2017].
86. 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 - Dolutegravir/Rilpivirin 2018.
87. ViiV Healthcare. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dolutegravir/Rilpivirin (Juluca), Modul 3A. 2018.
88. Abgrall, S, Ingle, SM, May, MT, Costagliola, D, Mercie, P, Cavassini, M, et al. Durability of first ART regimen and risk factors for modification, interruption or death in HIV-positive patients starting ART in Europe and North America 2002-2009. *AIDS*. 2013;27(5):803-13.
89. Audelin, AM, Lohse, N, Obel, N, Gerstoft, J, Jorgensen, LB. The incidence rate of HIV type-1 drug resistance in patients on antiretroviral therapy: a nationwide population-based Danish cohort study 1999-2005. *Antivir Ther*. 2009;14(7):995-1000.
90. Boyle, A, Sonecha, S, Mandalia, S, Nelson, M. An investigation into frequency and reasons why patients switch antiretroviral therapy and which antiretrovirals are commonly implicated in toxicity. *Journal of the International AIDS Society*. 2012;15(Suppl 4):18121.
91. Braithwaite, RS, Kozal, MJ, Chang, CC, Roberts, MS, Fultz, SL, Goetz, MB, et al. Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. *AIDS*. 2007;21(12):1579-89.
92. Cicconi, P, Cozzi-Lepri, A, Castagna, A, Trearichi, EM, Antinori, A, Gatti, F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naive patients. *HIV Med*. 2010;11(2):104-13.
93. Davidson, I, Beardsell, H, Smith, B, Mandalia, S, Bower, M, Gazzard, B, et al. The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: the SWITCH study. *Antiviral Res*. 2010;86(2):227-9.
94. Di Biagio, A, Cozzi-Lepri, A, Prinapori, R, Angarano, G, Gori, A, Quirino, T, et al. Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice: Moving Toward Individualized Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;71(3):263-71.
95. Elzi, L, Marzolini, C, Furrer, H, Ledergerber, B, Cavassini, M, Hirschel, B, et al. Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting

combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008. *Arch Intern Med.* 2010;170(1):57-65.

96. Gonzalez-Serna, A, Chan, K, Yip, B, Chau, W, McGovern, R, Samji, H, et al. Temporal trends in the discontinuation of first-line antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(8):2202-9.

97. Hart, E, Curtis, H, Wilkins, E, Johnson, M. National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naïve patients. *HIV Med.* 2007;8(3):186-91.

98. Helleberg, M, Kronborg, G, Larsen, CS, Pedersen, G, Pedersen, C, Nielsen, L, et al. Decreasing rate of multiple treatment modifications among individuals who initiated antiretroviral therapy in 1997-2009 in the Danish HIV Cohort Study. *Antivir Ther.* 2013;18(3):345-54.

99. Hughes, AJ, Mattson, CL, Scheer, S, Beer, L, Skarbinski, J. Discontinuation of antiretroviral therapy among adults receiving HIV care in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;66(1):80-9.

100. Mocroft, A, Phillips, AN, Soriano, V, Rockstroh, J, Blaxhult, A, Katlama, C, et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2005;21(9):743-52.

101. Tiasias, M, Viciano, P, Deig, E, Arranz, J, Pasquau, J, Vera, F. Reasons for antiretroviral treatment changes in Spanish HIV 1 patients in 2011: SWITCH AUDIT study. *Journal of the International AIDS Society.* 2012;15(Suppl 4):18345.

102. Utrillo, L, Vidal, F, Puig, T, Domingo, P. Switching antiretroviral regimes for the treatment of HIV: safety implications. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(10):1349-60.

103. Vo, TT, Ledergerber, B, Keiser, O, Hirschel, B, Furrer, H, Battegay, M, et al. Durability and outcome of initial antiretroviral treatments received during 2000--2005 by patients in the Swiss HIV Cohort Study. *J Infect Dis.* 2008;197(12):1685-94.

104. Yuan, Y, L'Italien, G, Mukherjee, J, Iloeje, UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med.* 2006;7(3):156-62.

105. Charpentier, C, Lambert-Niclot, S, Visseaux, B, Morand-Joubert, L, Storto, A, Larrouy, L, et al. Evolution of the K65R, K103N and M184V/I reverse transcriptase mutations in HIV-1-infected patients experiencing virological failure between 2005 and 2010. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(10):2197-8.

106. Miller, MD, Haddad, M, Su, C, Gibbs, C, McColl, DJ, Guyer, B. Trends in HIV-1 reverse transcriptase resistance-associated mutations and antiretroviral prescription data from 2003-2010. *Antivir Ther.* 2012;17(6):993-9.

107. Aldous, AM, Castel, AD, Parenti, DM, Committee, DCCE. Prevalence and trends in transmitted and acquired antiretroviral drug resistance, Washington, DC, 1999-2014. *BMC Res Notes.* 2017;10(1):474.

108. Robert Koch-Institut (RKI). Klinische Aspekte der HIV-Versorgung - Die ClinSurv HIV-Kohorte. *Epidemiologisches Bulletin.* 2016;28.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient 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)
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dolutegravir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Rilpivirin + Tenofovirafenamid/Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Dolutegravir + Tenofovirafenamid/Emtricitabin		Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin		Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Rilpivirin + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Rilpivirin + Tenofovirafenamid/Emtricitabin		Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		Oral, täglich und kontinuierlich	365	1

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

Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin		Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Dolutegravir + Tenofovirafenamid/Emtricitabin		Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin		Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dolutegravir/Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Efavirenz + Tenofovirafenamid/Emtricitabin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Maraviroc + Tenofovirafenamid/Emtricitabin				
Efavirenz + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Maraviroc + Tenofovirafenamid/Emtricitabin				
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dolutegravir/Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1

<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Efavirenz + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin				
Efavirenz + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365	1
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

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

Die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels sowie den zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1-8).

Die Darstellung der zVT der Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patienten entspricht der Definition der zVT des G-BA, welche im Rahmen der Beratung festgelegt wurde. Für die Teilpopulation der antiretroviral vorbehandelten Patienten mit und ohne Umstellungsindikation legt der G-BA eine zVT bestehend aus einer individuellen ART unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Umstände fest. Somit umfasst die zVT eine Vielzahl an verschiedenen, möglichen Kombinationstherapien. Daher kann hierzu keine konkrete Therapie beschrieben werden.

Zur Darstellung der Kosten werden im vorliegenden Dossier insofern – entsprechend der Vorgehensweise des G-BA in bisher durchgeführten Nutzenbewertungen im betreffenden Indikationsgebiet (9-12) – beispielhaft ein kostengünstiges (Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil in der Teilpopulation der erwachsenen, vorbehandelten Patienten bzw. Efavirenz + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid in der Teilpopulation der jugendlichen, vorbehandelten Patienten) und ein kostenintensives (Maraviroc + Emtricitabin/Tenofoviralfenamid) Regime herangezogen. Diese Vorgehensweise ist auch im Einklang mit der aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinie, welche grundsätzlich ein Regime bestehend aus zwei NRTI plus einem dritten Partner empfiehlt (13). Es handelt sich hierbei um eine repräsentative Auswahl aus den möglichen Kombinationen.

Die Behandlung mit einer ART erfolgt lebenslang und kontinuierlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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)
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Dolutegravir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Oral, täglich und kontinuierlich	365
	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Rilpivirin + Tenofovirafenamid/ Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Oral, täglich und kontinuierlich	365
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		Oral, täglich und kontinuierlich	365
Dolutegravir + Tenofovirafenamid/ Emtricitabin		Oral, täglich und kontinuierlich	365
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin		Oral, täglich und kontinuierlich	365
Rilpivirin + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365
Rilpivirin + Tenofovirafenamid/Emtricitabin		Oral, täglich und kontinuierlich	365
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		Oral, täglich und kontinuierlich	365
Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin		Oral, täglich und kontinuierlich	365
Dolutegravir + Tenofovirafenamid/Emtricitabin		Oral, täglich und kontinuierlich	365
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin		Oral, täglich und kontinuierlich	365

Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Dolutegravir/Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Oral, täglich und kontinuierlich	365
	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Efavirenz + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Oral, täglich und kontinuierlich	365
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin			
Efavirenz + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin			
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Dolutegravir/Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Oral, täglich und kontinuierlich	365
	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Efavirenz + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Oral, täglich und kontinuierlich	365
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin			
Efavirenz + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Oral, täglich und kontinuierlich	365
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin			

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.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 zugrunde liegende 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 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)*
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dolutegravir/ Lamivudin	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	365	Dolutegravir/Lamivudin 50 mg/300 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir/300 mg Lamivudin)	Dolutegravir/Lamivudin 50 mg/ 300 mg * 365 = 18,25 g/ 109,5 g pro Jahr Dolutegravir DDD: 50 mg O Lamivudin DDD: 0,3 g O
	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	365		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Rilpivirin + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	365	Rilpivirin: 25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 25 mg Rilpivirin) Tenofoviralfenamid/Emtricitabin: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Tenofoviralfenamid/25 mg Emtricitabin)	Rilpivirin: 25 mg * 365 = 9,13 g pro Jahr DDD: 0,25 mg O Tenofoviralfenamid/Emtricitabin: 200 mg/25 mg * 365 = 73 g/9,13 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 Dosis Einheit oral (DE O))

Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		365	<p>Rilpivirin: 25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 25 mg Rilpivirin)</p> <p>Abacavir/Lami- vudin: 600 mg/300 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Abacavir/300 mg Lamivudin)</p>	<p>Rilpivirin: 25 mg * 365 = 9,13 g pro Jahr</p> <p>Abacavir/Lamivudin: 600 mg/300 mg * 365 = 219 g/ 109,5 g pro Jahr. DDD: Standarddosis (1 DE O)</p>
Dolutegravir + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin		365	<p>Dolutegravir: 50 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir)</p> <p>Tenofovirala- fenamid/Em- tricitabin: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Tenofovirala- fenamid/25 mg Emtricitabin)</p>	<p>Dolutegravir: 50 mg * 365 = 18,25 g pro Jahr DDD: 50 mg O</p> <p>Tenofovirala- fenamid/Emtricitabin: 200 mg/25 mg * 365 = 73 g/9,13 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)</p>
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin		365	<p>Dolutegravir: 50 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir)</p> <p>Abacavir/Lami- vudin: 600 mg/300 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Abacavir/300 mg Lamivudin)</p>	<p>Dolutegravir: 50 mg * 365 = 18,25 g pro Jahr DDD: 50 mg O</p> <p>Abacavir/Lamivudin: 600 mg/300 mg * 365 = 219 g/ 109,5 g pro Jahr. DDD: Standarddosis (1 DE O)</p>

Rilpivirin + Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	365	<p>Rilpivirin: 25 mg (1 x täglich 1 Filmdolette à 25 mg Rilpivirin)</p> <p>Tenofoviridi- soproxil/Emtrici- tabin: 245 mg/200 mg (1 x täglich 1 Filmdolette à 245 mg Tenofoviridisoproxil /200 mg Emtricitabin)</p>	<p>Rilpivirin: 25 mg * 365 = 9,13 g pro Jahr DDD: 0,25 mg O</p> <p>Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin: 245 mg/200 mg * 365 = 89,43 g/ 73 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)</p>
Rilpivirin + Tenofovirala- fenamid/ Emtricitabin		365	<p>Rilpivirin: 25 mg (1 x täglich 1 Filmdolette à 25 mg Rilpivirin)</p> <p>Tenofovirala- fenamid/Em- tricitabin: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmdolette à 200 mg Tenofovirala- fenamid/25 mg Emtricitabin)</p>	<p>Rilpivirin: 25 mg * 365 = 9,13 g pro Jahr DDD: 0,25 mg O</p> <p>Tenofovirala- fenamid/Emtricitabin: 200 mg/25 mg * 365 = 73 g/9,13 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)</p>
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		365	<p>Rilpivirin: 25 mg (1 x täglich 1 Filmdolette à 25 mg Rilpivirin)</p> <p>Abacavir/Lami- vudin: 600 mg/300 mg (1 x täglich 1 Filmdolette à 600 mg Abacavir/300 mg Lamivudin)</p>	<p>Rilpivirin: 25 mg * 365 = 9,13 g pro Jahr</p> <p>Abacavir/Lamivudin: 600 mg/300 mg * 365 = 219 g/ 109,5 g pro Jahr. DDD: Standarddosis (1 DE O)</p>

Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin	365	<p>Dolutegravir: 50 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir)</p> <p>Tenofoviridi- soproxil/Emtrici- tabin: 245 mg/200 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 245 mg Tenofoviridisoproxil /200 mg Emtricitabin)</p>	<p>Dolutegravir: 50 mg * 365 = 18,25 g pro Jahr DDD: 50 mg O</p> <p>Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin: 245 mg/200 mg * 365 = 89,43 g/ 73 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)</p>
Dolutegravir + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin	365	<p>Dolutegravir: 50 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir)</p> <p>Tenofovirala- fenamid/Em- tricitabin: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Tenofovirala- fenamid/25 mg Emtricitabin)</p>	<p>Dolutegravir: 50 mg * 365 = 18,25 g pro Jahr DDD: 50 mg O</p> <p>Tenofovirala- fenamid/Emtricitabin: 200 mg/25 mg * 365 = 73 g/9,13 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)</p>
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin	365	<p>Dolutegravir: 50 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir)</p> <p>Abacavir/Lami- vudin: 600 mg/300 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Abacavir/300 mg Lamivudin)</p>	<p>Dolutegravir: 50 mg * 365 = 18,25 g pro Jahr DDD: 50 mg O</p> <p>Abacavir/Lamivudin: 600 mg/300 mg * 365 = 219 g/ 109,5 g pro Jahr. DDD: Standarddosis (1 DE O)</p>
Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			

Dolutegravir/ Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	365	50 mg/300 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir/300 mg Lamivudin)	50 mg/ 300 mg * 365 = 18,25 g/ 109,5 g pro Jahr Dolutegravir DDD: 50 mg O Lamivudin DDD: 0,3 g O
	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	365		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Efavirenz + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	365	Efavirenz: 600 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Efavirenz)	Efavirenz: 600 mg * 365 = 219 g pro Jahr DDD: 0,6 g O
			Tenofoviralfenamid/Emtricitabin: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Tenofoviralfenamid/25 mg Emtricitabin)	Tenofoviralfenamid/Emtricitabin: 200 mg/25 mg * 365 = 73 g/9,13 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin		365	Maraviroc: 600 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 300 mg Maraviroc)	Maraviroc: 300 * 2 * 365 = 219 g pro Jahr DDD: 0,6 g O
			Tenofoviralfenamid/Emtricitabin: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Tenofoviralfenamid/25 mg Emtricitabin)	Tenofoviralfenamid/Emtricitabin: 200 mg/25 mg * 365 = 73 g/9,13 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)

Efavirenz + Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	365	Efavirenz: 600 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Efavirenz) Tenofoviridi- soproxil/Emtrici- tabin: 245 mg/200 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 245 mg Tenofoviridisoproxil /200 mg Emtricitabin)	Efavirenz: 600 mg * 365 = 219 g pro Jahr DDD: 0,6 g O Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin: 245 mg/200 mg * 365 = 89,43 g/ 73 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin		365	Maraviroc: 600 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 300 mg Maraviroc) Tenofovirala- fenamid/Em- tricitabin: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Tenofovirala- fenamid/25 mg Emtricitabin)	Maraviroc: 300 * 2 * 365 = 219 g pro Jahr DDD: 0,6 g O Tenofovirala- fenamid/Emtricitabin: 200 mg/25 mg * 365 = 73 g/9,13 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dolutegravir/ Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	365	50 mg/300 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 50 mg Dolutegravir/300 mg Lamivudin)	50 mg/ 300 mg * 365 = 18,25 g/ 109,5 g pro Jahr Dolutegravir DDD: 50 mg O Lamivudin DDD: 0,3 g O
	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	365		
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				

Efavirenz + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	365	Efavirenz: 600 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Efavirenz) Tenofovirala- fenamid/Em- tricitabin: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Tenofovirala- fenamid/25 mg Emtricitabin)	Efavirenz: 600 mg * 365 = 219 g pro Jahr DDD: 0,6 g O Tenofovirala- fenamid/Emtricitabin: 200 mg/25 mg * 365 = 73 g/9,13 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin		365	Maraviroc: 600 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 300 mg Maraviroc) Tenofovirala- fenamid/Em- tricitabin: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Tenofovirala- fenamid/25 mg Emtricitabin)	Maraviroc: 300 * 2 * 365 = 219 g pro Jahr DDD: 0,6 g O Tenofovirala- fenamid/Emtricitabin: 200 mg/25 mg * 365 = 73 g/9,13 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)
Efavirenz + Tenofovirdisoproxil/ Emtricitabin	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	365	Efavirenz: 600 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 600 mg Efavirenz) Tenofovirdi- soproxil/Emtrici- tabin: 245 mg/200 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 245 mg Tenofovirdisoproxil /200 mg Emtricitabin)	Efavirenz: 600 mg * 365 = 219 g pro Jahr DDD: 0,6 g O Tenofovirdisoproxil/ Emtricitabin: 245 mg/200 mg * 365 = 89,43 g/ 73 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)

Maraviroc + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin		365	Maraviroc: 600 mg (2 x täglich 1 Filmtablette à 300 mg Maraviroc) Tenofovirala- fenamid/Em- tricitabin: 200 mg/25 mg (1 x täglich 1 Filmtablette à 200 mg Tenofovirala- fenamid/25 mg Emtricitabin)	Maraviroc: 300 * 2 * 365 = 219 g pro Jahr DDD: 0,6 g O Tenofovirala- fenamid/Emtricitabin: 200 mg/25 mg * 365 = 73 g/9,13 g pro Jahr DDD: Standarddosis (1 DE O)
--	--	-----	---	--

* Die Ergebnisse zum Jahresdurchschnittsverbrauch für das zu bewertende Arzneimittel sowie die verschiedenen zVT wurden auf zwei Nachkommastellen gerundet. Die Angabe der DDD erfolgt nach der Nomenklatur des WIdO (14).

Abkürzungen: DE – Dosisseinheit; O - oral

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Behandlungsmodus und Verbrauch wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1-8). Die Angaben zu den *Defined Daily Dosis* (DDD) wurde der amtlichen Auflistung des WIdO (Wissenschaftliches Institut der der AOK) entnommen (14).

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. 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 3-15: 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
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten		
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Dolutegravir/Lamivudin	Dolutegravir/Lamivudin (Dovato 3-Monatspackung): 2.518,68 €	2.376,34 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie Jugendliche Patienten mit HIV-1 Infektion</i>		
Rilpivirin + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin	Rilpivirin (EDURANT® 1-Monatspackung): 374,22 € Tenofoviralfenamid/Emtricitabin (DESCOVY® 3-Monatspackung): 1.561,47 €	372,45 (1,77 € ²) 1.473,8 € (85,9 € ¹ ; 1,77 € ²)
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin	Rilpivirin (EDURANT® 1-Monatspackung): 374,22 € Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Aristo 1-Monatspackung): 478,2 €	372,45 (1,77 € ²) 454,26 € (22,17 € ¹ ; 1,77 € ²)
Dolutegravir + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin	Dolutegravir (TIVICAY 3-Monatspackung): 2.134,88 € Tenofoviralfenamid/Emtricitabin (DESCOVY® 3-Monatspackung): 1.561,47 €	2.133,11 € (1,77 € ²) 1.473,8 € (85,9 € ¹ ; 1,77 € ²)

Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin	Dolutegravir (TIVICAY 3-Monatspackung): 2.134,88 € Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Aristo 1-Monatspackung): 478,2 €	2.133,11 € (1,77 € ²) 454,26 € (22,17 € ¹ ; 1,77 € ²)
<i>Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion</i>		
Rilpivirin + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Rilpivirin (EDURANT® 1-Monatspackung): 374,22 € Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (DUOMEVOLEN 1-Monatspackung): 48,92 €	372,45 (1,77 € ²) 45,35 € (1,8 € ¹ ; 1,77 € ²)
Rilpivirin + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Rilpivirin (EDURANT® 1-Monatspackung): 374,22 € Tenofoviralfenamid/Emtricitabin (DESCOVY® 3-Monatspackung): 1.561,47 €	372,45 (1,77 € ²) 1.473,8 € (85,9 € ¹ ; 1,77 € ²)
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin	Rilpivirin (EDURANT® 1-Monatspackung): 374,22 € Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Aristo 1-Monatspackung): 478,2 €	372,45 (1,77 € ²) 454,26 € (22,17 € ¹ ; 1,77 € ²)
Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Dolutegravir (TIVICAY 3-Monatspackung): 2.134,88 € Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (DUOMEVOLEN 1-Monatspackung): 48,92 €	2.133,11 € (1,77 € ²) 45,35 € (1,8 € ¹ ; 1,77 € ²)
Dolutegravir + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Dolutegravir (TIVICAY 3-Monatspackung): 2.134,88 € Tenofoviralfenamid/Emtricitabin (DESCOVY® 3-Monatspackung): 1.561,47 €	2.133,11 € (1,77 € ²) 1.473,8 € (85,9 € ¹ ; 1,77 € ²)

Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin	Dolutegravir (TIVICAY 3- Monatspackung): 2.134,88 € Abacavir/Lamivudin (ABACAVIR/Lamivudin Aristo 1- Monatspackung): 478,2 €	2.133,11 € (1,77 € ²) 454,26 € (22,17 € ¹ ; 1,77 € ²)
Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation		
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Dolutegravir/Lamivudin	Dolutegravir/Lamivudin (Dovato 3- Monatspackung): 2.518,68 €	2.376,34 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i> <i>Jugendliche Patienten mit HIV-1 Infektion</i>		
Efavirenz + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Efavirenz (Efavirenz Medicopharm 3- Monatspackung) 642,5 € Tenofoviralfenamid/Emtricitabin (DESCOVY® 3-Monatspackung): 1.561,47 €	640,73 € (1,77 € ²) 1.473,8 € (85,9 € ¹ ; 1,77 € ²)
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Maraviroc (CESENTRI® 2- Monatspackung) 1.073 € Tenofoviralfenamid/Emtricitabin (DESCOVY® 3-Monatspackung): 1.561,47 €	1.012,43 € (58,8 € ¹ ; 1,77 € ²) 1.473,8 € (85,9 € ¹ ; 1,77 € ²)
<i>Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion</i>		
Efavirenz + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Efavirenz (Efavirenz Medicopharm 3- Monatspackung) 642,5 € Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (DUOMEVOLEN 1-Monatspackung): 48,92 €	640,73 € (1,77 € ²) 45,35 € (1,8 € ¹ ; 1,77 € ²)

Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Maraviroc (CELSENTRI® 2-Monatspackung) 1.073 € Tenofoviralfenamid/Emtricitabin (DESCOVY® 3-Monatspackung): 1.561,47 €	1.012,43 € (58,8 € ¹ ; 1,77 € ²) 1.473,8 € (85,9 € ¹ ; 1,77 € ²)
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation		
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>		
Dolutegravir/Lamivudin	Dolutegravir/Lamivudin (Dovato 3-Monatspackung): 2.518,68 €	2.376,34 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i> <i>Jugendliche Patienten mit HIV-1 Infektion</i>		
Efavirenz + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Efavirenz (Efavirenz Medicopharm 3-Monatspackung) 642,5 € Tenofoviralfenamid/Emtricitabin (DESCOVY® 3-Monatspackung): 1.561,47 €	640,73 € (1,77 € ²) 1.473,8 € (85,9 € ¹ ; 1,77 € ²)
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Maraviroc (CELSENTRI® 2-Monatspackung) 1.073 € Tenofoviralfenamid/Emtricitabin (DESCOVY® 3-Monatspackung): 1.561,47 €	1.012,43 € (58,8 € ¹ ; 1,77 € ²) 1.473,8 € (85,9 € ¹ ; 1,77 € ²)
Erwachsene Patienten mit HIV-1 Infektion		
Efavirenz + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Efavirenz (Efavirenz Medicopharm 3-Monatspackung) 642,5 € Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (DUOMEVOLEN 1-Monatspackung): 48,92 €	640,73 € (1,77 € ²) 45,35 € (1,8 € ¹ ; 1,77 € ²)
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Maraviroc (CELSENTRI® 2-Monatspackung) 1.073 € Tenofoviralfenamid/Emtricitabin (DESCOVY® 3-Monatspackung): 1.561,47 €	1.012,43 € (58,8 € ¹ ; 1,77 € ²) 1.473,8 € (85,9 € ¹ ; 1,77 € ²)

¹ Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1

² Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1

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

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurde die jeweils wirtschaftlichste Packung gewählt. Importierte Arzneimittel sowie Arzneimittel außer Vertrieb wurden nicht berücksichtigt. Die jeweiligen Informationen zu den Kosten entstammen der Lauer-Fischer Datenbank (Stand des Datensatzes: 15.03.2019, Packungspreise aktualisiert: 01.05.2019).

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

- Apothekenabgabepreis: 2.518,68 €
- Abschlag gemäß § 130 SGB V Abs. 1: 1,77 €
- Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1: 140,57 €

Daraus ergeben sich Kosten in Höhe von 2.376,34 € pro Packung für die GKV.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der 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 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der 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 3-16: 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
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dolutegravir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Keine	-	-
	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion			
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Rilpivirin + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Keine	-	-
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		Keine	-	-
Dolutegravir + Tenofoviralfenamid/ Emtricitabin		Keine	-	-
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin		Keine	-	-
Rilpivirin + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin		Keine	-	-
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		Keine	-	-
Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin		Keine	-	-
Dolutegravir + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin		Keine	-	-
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin		Keine	-	-

Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dolutegravir/Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Keine	-	-
	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion			
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Efavirenz + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Keine	-	-
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin				
Efavirenz + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Keine	-	-
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin				
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dolutegravir/Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Keine	-	-
	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion			
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Efavirenz + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Vorbehandelte Jugendliche mit	Keine	-	-

Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg			
Efavirenz + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion			
Maraviroc + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin				

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

Für das zu bewertende Arzneimittel sowie die zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in den entsprechenden Fachinformationen sowie in der aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinie identifiziert (1-8, 13). So empfiehlt diese grundsätzlich eine genotypische Resistenzbestimmung für vorbehandelte Patienten (EBM-Ziffer: 32828). Darüber hinaus geben die Fachinformationen zu Abacavir und Maraviroc zusätzliche Untersuchungen vor (3, 7). Für Abacavir sollte jeder Patient vor Beginn der Therapie auf das Vorhandensein des HLA-B*5701 Allels untersucht werden (EBM-Ziffer: 32935). Für Maraviroc muss vor Beginn der Therapie nachgewiesen werden, dass ausschließlich CCR5-tropes-HIV-1 vorliegt (EBM-Ziffer: 32821). Die identifizierten, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden im vorliegenden Dossier jedoch aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt:

- Die angezeigten Untersuchungen zu Abacavir und Maraviroc gelten nur vor Beginn der Therapie. Da es sich jedoch bei der HIV-Infektion um eine lebenslange Erkrankung handelt und insofern diese Leistungen in den Erhaltungsjahren der Therapie entfallen, sind diese zu vernachlässigen.
- Die grundsätzliche, genotypische Resistenzbestimmung für vorbehandelte Patienten gilt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT. Hinsichtlich dieser GKV-Leistung ist somit kein regelhafter Unterschied vorhanden.

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

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

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

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

Es wurden keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT hinsichtlich kontinuierlicher, notwendiger zusätzlicher GKV-Leistungen festgestellt.

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dolutegravir/ Lamivudin	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Keine	-	-
	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion			
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Rilpivirin + Tenofovirafenamid /Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Keine	-	-
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		Keine	-	-
Dolutegravir + Tenofovirafenamid /Emtricitabin		Keine	-	-
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin		Keine	-	-
Rilpivirin + Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Keine	-	-
Rilpivirin + Tenofovirafenamid /Emtricitabin		Keine	-	-
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		Keine	-	-
Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/ Emtricitabin		Keine	-	-
Dolutegravir + Tenofovirafenamid /Emtricitabin		Keine	-	-

Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin		Keine	-	-
Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dolutegravir/ Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Keine	-	-
	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion			
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Efavirenz + Tenofoviralfenamid /Emtricitabin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Keine	-	-
Maraviroc + Tenofoviralfenamid /Emtricitabin				
Efavirenz + Tenofovirdisoproxil/ Emtricitabin	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	Keine	-	-
Maraviroc + Tenofoviralfenamid /Emtricitabin				
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation				
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>				
Dolutegravir/ Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	Keine	-	-
	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion			
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
Efavirenz + Tenofoviralfenamid /Emtricitabin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab	Keine	-	-

Maraviroc + Tenofovirafenamid /Emtricitabin	12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg			
Efavirenz + Tenofovirdisoproxil/ Emtricitabin	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion			
Maraviroc + Tenofovirafenamid /Emtricitabin				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: 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 ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a, b}
Antiretroviral nicht-vorbehandelte Patienten			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Dolutegravir/Lamivudin	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	9.637,39 €	86.736,51 €
	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion		21.163.708,44 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Rilpivirin + Tenofovirafenamid/ Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	10.508,55 €	94.576,95 €
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		10.058,31 €	90.524,79 €
Dolutegravir + Tenofovirafenamid/ Emtricitabin		14.628,02 €	131.652,18 €
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin		14.177,78 €	127.600,02 €
Rilpivirin + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Nicht vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	5.083,23 €	11.162.773,08 €
Rilpivirin + Tenofovirafenamid/Emtricitabin		10.508,55 €	23.076.775,80 €
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin		10.058,31 €	22.088.048,76 €
Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin		9.202,70 €	20.209.129,20 €
Dolutegravir + Tenofovirafenamid/Emtricitabin		14.628,02 €	32.123.131,92 €
Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin		14.177,78 €	31.134.404,88 €
Antiretroviral vorbehandelte Patienten ohne Umstellungsindikation			

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

<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Dolutegravir/Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	9.637,39 €	886.639,88 € - 963.739,00 €
	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion		219.693.942,44 € - 238.583.226,84 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Efavirenz + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	8.575,59 €	788.954,28 € - 857.559 €
		18.294,98 €	1.683.138,16 € - 1.829.498 €
Efavirenz + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	3.150,27 €	71.813.554,92 € - 77.988.084,12 €
		18.294,98 €	417.052.364,08 € - 452.910.524,88 €
Antiretroviral vorbehandelte Patienten mit Umstellungsindikation			
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>			
Dolutegravir/Lamivudin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	9.637,39 €	607.155,57 € - 645.705,13 €
	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion		149.996.337,96 € - 161.300.996,43 €
<i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>			
Efavirenz + Tenofoviralfenamid/Emtricitabin	Vorbehandelte Jugendliche mit HIV-1 Infektion ab 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg	8.575,59 €	540.262,17 € - 574.564,53 €
		18.294,98 €	1.152.583,74 € - 1.225.763,66 €
Efavirenz + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin	Vorbehandelte Erwachsene mit HIV-1 Infektion	3.150,27 €	49.030.802,28 € - 52.726.068,99 €
		18.294,98 €	284.743.068,72 € - 306.203.080,26 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-9 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde jeweils auf zwei Nachkommastellen gerundet.</p>			

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

Die gesamten Jahrestherapiekosten für die GKV ergeben sich aus den Jahrestherapiekosten pro Patient, multipliziert mit den ermittelten GKV-Patientenzahlen (jeweils für die Unter- und Obergrenze der angegebenen Spannweite, siehe Tabelle 3-11).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Die in Abschnitt 3.2 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar.

Die hergeleitete maximale Patientenzahl gemäß Zulassung kann weiter durch Therapieabbrüche eingeschränkt werden. Da zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Daten aus dem Versorgungsalltag verfügbar sind, wird auf Abbruchraten aus klinischen Studien zurückgegriffen. In den beiden Zulassungsstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 brachen weniger als 2 % der mit Dovato behandelten Patienten die Therapie vorzeitig wegen unerwünschter Ereignisse ab. Da sich diese Rate aber aus der speziellen Studiensituation ableitet, ist die Verwendbarkeit dieses Wertes in der täglichen Praxis fraglich.

Bei der Herleitung der Patienten in der Zielpopulation wurde bereits ein Anteil an übertragenen bzw. erworbenen Resistenz-Mutationen sowie an HBV-Konfektionen berücksichtigt. Weitere vorliegende Einschränkungen aufgrund der individuellen Vorgeschichte der Patienten können die maximale Patientenanzahl im Versorgungsgeschehen möglicherweise weiter einschränken. Eine Kontraindikation für die Anwendung von Dovato ist gemäß Fachinformation das Vorliegen einer Überempfindlichkeit gegenüber Dolutegravir oder Lamivudin oder gegenüber einem der Hilfsstoffe.

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

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 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-Fischer Datenbank (Stand des Datensatzes: 15.03.2019, Packungspreise aktualisiert am: 01.05.2019) entnommen. Angaben zur Dosierung stammen aus den entsprechenden Fachinformationen. Für die DDD-Angaben wurde die amtliche Fassung des ATC-Index des WiDO im Jahr 2019 verwendet. Die ermittelten Jahrestherapiekosten für die GKV basieren auf eigenen Berechnungen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 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.

1. European Medicines Agency. EPAR Dovato Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2019.
2. Gilead Sciences GmbH. 2018. Fachinformation zu Descovy; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021052> [Zugriff am: 13.03.2019].
3. Hormosan Pharma GmbH. 2018. Fachinformation zu Abacavir/Lamivudin Hormosan 600 mg/300 mg Filmtabletten; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021271> [Zugriff am: 13.03.2019].
4. Hormosan Pharma GmbH. 2018. Fachinformation zu Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Hormosan 200 mg/245 mg Filmtabletten; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021693> [Zugriff am: 13.03.2019].
5. Janssen-Cilag International NV. 2017. Fachinformation zu Edurant; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013490> [Zugriff am: 13.03.2019].
6. ViiV Healthcare GmbH. 2018. Fachinformation zu Tivicay; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020003> [Zugriff am: 13.03.2019].
7. ViiV Healthcare GmbH. 2018. Fachinformation zu Maraviroc; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010596> [Zugriff am: 20.03.2019].
8. Teva B.V. 2018. Fachinformation zu Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten; Abrufbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014788> [Zugriff am: 20.03.2019].
9. 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 – Dolutegravir/Rilpivirin. 2018.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dolutegravir/Rilpivirin (HIV-Infektion) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (HIV-Infektion) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018.
12. 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 neuer Wirkstoffkombination nach § 35a SGB V – Bictegravir/ Emtricitabin/Tenofoviralafenamid. 2018.
13. DAIG Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Österreichische AIDS-Gesellschaft. 2017. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion; Abrufbar unter: <http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch%20Osterreichische%20Leitlinien%20zur%20antiretroviralen%20Therapie%20der%20HIV%201%20Infektion.pdf> [Zugriff am: 07.02.2019].
14. Wissenschaftliches Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. 2019.

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.

Anwendungsgebiete

Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung

Dovato sollte von einem Arzt verschrieben werden, der über Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion verfügt.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab einem Alter von 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen)

Die empfohlene Dosis von Dovato für Erwachsene und Jugendliche beträgt eine 50 mg/300 mg-Tablette einmal täglich.

Dosisanpassungen

Sollte eine Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Proteaseinhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/Ritonavir, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation) indiziert sein, steht ein Monopräparat mit Dolutegravir zur Verfügung. In diesen Fällen sollte der Arzt auf die jeweilige Produktinformation für Dolutegravir zurückgreifen.

Versäumte Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis von Dovato 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.

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Dovato bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Dovato wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) liegen keine Daten vor; deshalb sollte Dovato bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dovato bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 40 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dovato kann mit einer oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Übertragung von HIV

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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Lebererkrankungen

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Bei gleichzeitiger antiviraler Therapie der Hepatitis B oder C beachten Sie bitte auch die betreffenden Produktinformationen dieser

Arzneimittel.

Dovato enthält Lamivudin, ein Wirkstoff gegen Hepatitis B. Dolutegravir besitzt keine derartige Wirkung. Eine Lamivudin-Monotherapie gilt im Allgemeinen nicht als adäquate Behandlung der Hepatitis B, da das Risiko einer Resistenzentwicklung des Hepatitis-B-Virus sehr hoch ist. Falls Dovato bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion angewendet wird, ist in der Regel ein zusätzliches antivirales Arzneimittel erforderlich. Entsprechende Hinweise sind den Therapieleitlinien zu entnehmen.

Wenn Dovato bei Patienten mit Hepatitis-B-Virus-Koinfektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle sowohl der Leberfunktionswerte als auch der HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann.

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion, einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis, zeigen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen und sollten entsprechend der gängigen klinischen Praxis überwacht werden. Sofern bei diesen Patienten Symptome einer Verschlechterung der Lebererkrankung auftreten, muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

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 Cytomegalovirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie (häufig als PCP bezeichnet). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Bei einigen Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wurden zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir erhöhte Leberlaborwerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die Leberlaborwerte zu überwachen (siehe „Lebererkrankungen“ weiter vorne in diesem Abschnitt und auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleosid- und Nukleotidanaloga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem

Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die in utero und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das in utero gegenüber Nukleosid- und Nukleotidanaloga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Bisphosphonaten, 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.

Opportunistische Infektionen

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Dolutegravir, Lamivudin 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 Beobachtung durch Ärzte bleiben, die in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die empfohlene Dosierung für Dolutegravir bei der gleichzeitigen Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/Ritonavir beträgt zweimal täglich 50 mg (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Dovato sollte nicht zur gleichen Zeit wie Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, eingenommen werden. Es wird empfohlen, diese Arzneimittel 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor Dovato einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Wird Dovato zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen, können Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten, gleichzeitig eingenommen werden. Wenn Dovato im nüchternen Zustand eingenommen wird, wird eine

zeitversetzte Einnahme von calcium-, eisen- oder magnesiumhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Dovato empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Dolutegravir erhöht die Metformin-Konzentration. Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dovato und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die glykämische Kontrolle aufrecht zu halten (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Metformin wird renal ausgeschieden; deshalb ist es wichtig, bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dovato die Nierenfunktion zu überwachen. Diese Kombination könnte bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Stadium 3a, Kreatinin-Clearance $[Cl_{Kr}]$ 45-59 ml/min) das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen, und eine vorsichtige Vorgehensweise wird empfohlen. Eine Reduktion der Metformin-Dosis sollte unbedingt in Betracht gezogen werden.

Die Kombination von Dovato mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Dovato sollte nicht mit anderen Arzneimitteln, die Dolutegravir oder Lamivudin enthalten, angewendet werden, es sei denn, eine Anpassung der Dolutegravir-Dosis ist aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln indiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Dovato durchgeführt. Dovato enthält Dolutegravir und Lamivudin, daher sind alle identifizierten Wechselwirkungen dieser Einzelwirkstoffe auch für Dovato relevant. Zwischen Dolutegravir und Lamivudin werden keine klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen erwartet.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir und Lamivudin

Dolutegravir wird hauptsächlich über Metabolisierung durch die Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 eliminiert. Dolutegravir ist außerdem Substrat von UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-Glycoprotein (P-gp) und dem Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Die gleichzeitige Anwendung von Dovato und anderen Arzneimitteln, die UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 und/oder P-gp hemmen, kann zu einem Anstieg der Dolutegravir-Plasmakonzentration führen. Arzneimittel, die Induktoren dieser Enzyme oder Transporter sind, können zu einer Abnahme der Dolutegravir-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir führen.

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Metallkationen enthaltende Antazida und Nahrungsergänzungsmittel reduziert (siehe Tabelle 3-20).

Lamivudin wird renal ausgeschieden. Die aktive renale Ausscheidung von Lamivudin in den Urin wird durch den Transporter für organische Kationen (OCT) 2 und den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (MATE1 und MATE2-K) vermittelt. Trimethoprim (ein Inhibitor

dieser Arzneimitteltransporter) erhöht nachweislich die Plasmakonzentration von Lamivudin, jedoch war der daraus resultierende Anstieg klinisch nicht signifikant (siehe Tabelle 3-20). Dolutegravir ist ein OCT2- und MATE1-Inhibitor; jedoch sind, basierend auf einem Studienvergleich, die Lamivudin-Konzentrationen mit und ohne gleichzeitige Einnahme von Dolutegravir vergleichbar, was darauf hindeutet, dass Dolutegravir *in vivo* keinen relevanten Einfluss auf die Lamivudin-Exposition hat. Lamivudin ist auch ein Substrat des hepatischen Aufnahmetransporters OCT1. Da die hepatische Elimination bei der Clearance von Lamivudin eine geringe Rolle spielt, ist es unwahrscheinlich, dass eine Arzneimittelwechselwirkung aufgrund einer Hemmung von OCT1 klinisch signifikant ist.

Obwohl Lamivudin *in vitro* aufgrund seiner hohen absoluten Bioverfügbarkeit (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) ein Substrat von BCRP und P-gp ist, ist es unwahrscheinlich, dass Inhibitoren dieser Efflux-Transporter einen klinisch relevanten Einfluss auf die Lamivudin-Konzentrationen haben.

Einfluss von Dolutegravir und Lamivudin 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 wird nicht erwartet, dass Dolutegravir die Pharmakokinetik von Arzneimitteln beeinflusst, die Substrate der wichtigsten Enzyme oder Transporter, wie z. B. CYP3A4, CYP2C9 und P-gp, sind (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

In vitro hemmt Dolutegravir die renalen Transporter OCT2 und 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. Metformin) (siehe Tabelle 3-20 und Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

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-Transporters unwahrscheinlich. Die Hemmung des OAT3-Transporters wurde bisher nicht *in vivo* untersucht. Dolutegravir kann die Plasmakonzentration der Arzneimittel, deren Ausscheidung von OAT3 abhängig ist, erhöhen.

In vitro war Lamivudin ein Inhibitor von OCT1 und OCT2; die klinischen Auswirkungen sind nicht bekannt.

Bekannte und theoretische Wechselwirkungen mit einer Auswahl antiretroviraler und nicht antiretroviraler Arzneimittel sind in Tabelle 3-20 aufgeführt.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Dolutegravir, Lamivudin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 3-20 aufgeführt (ein Anstieg ist als „↑“ gekennzeichnet, eine Abnahme als „↓“, keine Veränderung als „↔“, die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve als „AUC“ und die maximale beobachtete Konzentration als „C_{max}“). Die in der Tabelle aufgeführten Wechselwirkungen sollten nicht als vollständig, sondern als repräsentativ für die untersuchten Arzneimittelklassen angesehen werden.

Tabelle 3-20: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) des	Empfehlungen zur Komedikation
Antivirale Arzneimittel		
<i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren senkte die Plasmakonzentration von Dolutegravir. Für Patienten, die Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren einnehmen, beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Dovato um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Etravirin ohne geboosterten Protease-Inhibitor ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Lopinavir + Ritonavir + Etravirin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir + Ritonavir + Etravirin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historische Kontrollen) (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Efavirenz ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
Nevirapin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Aufgrund der Enzyminduktion wird eine ähnliche Abnahme der Exposition erwartet, die mit der bei Efavirenz	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Nevirapin ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette

	beobachteten vergleichbar ist.)	Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
Rilpivirin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</i>		
Tenofoviridisoproxil	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Wenn Dovato mit Tenofovir, Didanosin, Stavudin oder Zidovudin kombiniert wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Emtricitabin, Didanosin, Stavudin, Tenofoviralfenamid, Zidovudin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.	Dovato sollte nicht in Kombination mit Emtricitabin-haltigen Produkten angewendet werden, da sowohl Lamivudin (in Dovato) als auch Emtricitabin Cytidin-Analoga sind (d. h. Risiko intrazellulärer Wechselwirkungen, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
<i>Protease-Inhibitoren</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historische Kontrollen)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

		(Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	
Atazanavir Ritonavir/Dolutegravir	+	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Tipranavir Ritonavir/Dolutegravir	+	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tipranavir/Ritonavir beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Tipranavir/Ritonavir ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
Fosamprenavir Ritonavir/Dolutegravir	+	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Fosamprenavir/Ritonavir senkt die Dolutegravir-Konzentration. Basierend auf begrenzten Daten führte dies in Phase-III-Studien jedoch nicht zu einer geringeren Wirksamkeit. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lopinavir Ritonavir/Dolutegravir	+	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

		Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	
Darunavir Ritonavir/Dolutegravir	+	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Andere antivirale Arzneimittel		
Boceprevir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 8 % Boceprevir ↔ (historische Kontrollen)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir verändert die Plasmakonzentration von Dolutegravir nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Dolutegravir verändert nicht die Plasmakonzentration von Daclatasvir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Ledipasvir/Sofosbuvir/ Lamivudin (mit Abacavir)	Lamivudin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Ribavirin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Antiinfektiva		

<p>Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/ Lamivudin (160 mg/800 mg einmal täglich über 5 Tage/300 mg Einzeldosis)</p>	<p>Lamivudin: AUC ↑ 43 % C_{max} ↑ 7 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (Hemmung der Transporter organischer Kationen)</p>	<p>Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.</p>
Wirkstoffe gegen Mykobakterien		
<p>Rifampicin/Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_τ ↓ 72 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin beträgt die Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Rifampicin ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>
<p>Rifabutin/Dolutegravir</p>	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % C_τ ↓ 30 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)</p>	<p>Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.</p>
Antiepileptika		

Carbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Induktoren des Metabolismus beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit diesen Induktoren des Metabolismus ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepin/Dolutegravir	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.)	
Antihistaminika (Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten)		
Ranitidin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Cimetidin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Zytotoxische Arzneimittel		
Cladribin/Lamivudin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. <i>In vitro</i> hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von	Die gleichzeitige Anwendung von Dovato und Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

	Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin.	
Sonstiges		
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitol-Lösung (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudin	300 mg Einzeldosis Lamivudin Lösung zum Einnehmen Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Die dauerhafte Anwendung von Dovato zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.
<i>Antazida und Nahrungsergänzungsmittel</i>		
Magnesium-/aluminiumhaltige Antazida/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Magnesium- und aluminiumhaltige Antazida sollten mit deutlichem zeitlichem Abstand zur Einnahme von Dovato eingenommen werden (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor).
Calciumhaltige Nahrungsergänzungsmittel /Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 %	- Wird Dovato mit einer Mahlzeit eingenommen, können Nahrungsergänzungsmittel oder

(Einnahme im Nüchternzustand)	C_{\max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten, gleichzeitig eingenommen werden.
Eisenhaltige Nahrungsergänzungsmittel /Dolutegravir (Einnahme im Nüchternzustand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{\max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	- Wenn Dovato im nüchternen Zustand eingenommen wird, sollte die Einnahme von derartigen Nahrungsergänzungsmitteln mindestens 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Dovato erfolgen.
Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten/Dolutegravir (Einnahme im Nüchternzustand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C_{\max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Die angegebene Abnahme der Dolutegravir-Exposition wurde bei der Einnahme von Dolutegravir und diesen Nahrungsergänzungsmitteln im Nüchternzustand beobachtet. Nach einer Mahlzeit wurden die Änderungen hinsichtlich der Exposition bei gleichzeitiger Einnahme von calcium- oder eisenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln durch die Wechselwirkung mit der Nahrung modifiziert; dies führte zu einer Exposition, die der von Dolutegravir bei Einnahme im nüchternen Zustand ähnelt.
<i>Protonenpumpen-Inhibitoren</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Kortikosteroide</i>		
Prednison/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{\max} ↑ 6 % C_{τ} ↑ 17 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/Dolutegravir	<p>Metformin ↑</p> <p>Dolutegravir ↔</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit einmal täglich 50 mg Dolutegravir:</p> <p>Metformin AUC ↑ 79 % Cmax ↑ 66 %</p> <p>Bei gleichzeitiger Anwendung mit zweimal täglich 50 mg Dolutegravir:</p> <p>Metformin AUC ↑ 145 % Cmax ↑ 111 %</p>	<p>Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dovato und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten.</p> <p>Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung sollte bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dovato eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, da das Risiko für eine Laktatazidose bei diesen Patienten durch die erhöhte Metformin-Konzentration erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).</p>

<i>Phytopharmaka</i>		
Johanniskraut/Dolutegravir	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.)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Johanniskraut beträgt die Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Johanniskraut ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) und Norelgestromin (NGMN)/Dolutegravir	<p>Wirkung von Dolutegravir:</p> <p>EE ↔</p> <p>AUC ↑ 3 %</p> <p>C_{max} ↓ 1 %</p> <p>Wirkung von Dolutegravir:</p> <p>NGMN ↔</p> <p>AUC ↓ 2 %</p> <p>C_{max} ↓ 11 %</p>	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 Dovato nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitFrauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Einleitung einer Behandlung mit Dovato ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter, die Dovato

einnehmen, sollten während der gesamten Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eines Arzneimittelregimes aus zwei antiretroviralen Wirkstoffen wurde in der Schwangerschaft nicht untersucht.

Vorläufige Daten aus einer Beobachtungsstudie weisen auf eine erhöhte Inzidenz von Neuralrohrdefekten (0,9 %) bei Müttern hin, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir (ein Bestandteil von Dovato) erhielten. Bei Müttern, die Behandlungsschemata ohne Dolutegravir erhielten, betrug die Inzidenz im Vergleich 0,1 %.

Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5 - 1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05 - 0,1 %). Da Neuralrohrdefekte innerhalb der ersten 4 Wochen der Embryonalentwicklung (bei Verschluss des Neuralrohrs) auftreten, würde dieses potenzielle Risiko Frauen betreffen, die Dolutegravir zum Zeitpunkt der Empfängnis und in der Frühphase der Schwangerschaft erhalten. Aufgrund des potenziellen Risikos von Neuralrohrdefekten unter Dolutegravir darf Dovato während des ersten Trimesters nicht angewendet werden, es sei denn, es gibt keine Alternative.

Über 1.000 Schwangerschaftsausgänge nach einer Dolutegravir-Exposition bei schwangeren Frauen im zweiten und dritten Trimester deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder gesundheitsschädliche fetale/neonatale Wirkungen hin. Da der Mechanismus, über den Dolutegravir auf die Schwangerschaft beim Menschen wirken kann, unbekannt ist, lässt sich die Unbedenklichkeit der Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters jedoch nicht bestätigen. Dovato sollte in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Dolutegravir wurden keine unerwünschten Entwicklungsergebnisse, einschließlich Neuralrohrdefekten, festgestellt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Dolutegravir überwindet beim Tier nachweislich die Plazentaschranke.

Weitreichende Erfahrungen hinsichtlich der Anwendung von Lamivudin an schwangeren Frauen (mehr als 3.000 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin.

Tiermodelle zeigten, dass Lamivudin die zelluläre DNA-Replikation hemmen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Mitochondriale Funktionsstörung

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero*

und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dolutegravir in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Dolutegravir in die Milch übergeht. Bei laktierenden Ratten, die 10 Tage nach der Geburt eine orale Einzeldosis von 50 mg/kg erhielten, wurde Dolutegravir in Konzentrationen in der Milch nachgewiesen, die typischerweise höher waren als im Blut.

Basierend auf Daten von mehr als 200 gegen HIV behandelten Mutter-Kind-Paaren ist die Konzentration von Lamivudin im Serum von gestillten Säuglingen, deren Mütter gegen HIV behandelt werden, sehr niedrig (< 4 % der mütterlichen Serum-Konzentration) und nimmt kontinuierlich ab, bis sie bei Säuglingen im Alter von 24 Wochen unter der Nachweisgrenze liegt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Lamivudin bei einer Verabreichung an Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten vor.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten über den Einfluss von Dolutegravir oder Lamivudin auf die männliche und weibliche Fertilität bei Menschen vor. Tierstudien deuten nicht auf klinisch relevante Auswirkungen von Dolutegravir oder Lamivudin auf die männliche oder weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dovato hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Dolutegravir über Schwindel und Somnolenz berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Dovato sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beachtet werden.

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

Es bestehen keine Abweichungen zu den zuvor genannten Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Annex IIB des EPAR verweist auf Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung) (1), siehe Abschnitt 3.4.1 des vorliegenden Dokuments.

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

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ist identisch mit der Zielpopulation.

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

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-21: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Hypersensitivitäts-Reaktionen	Hypersensitivität ist als Gegenanzeige im Abschnitt 4.3 der Fachinformation aufgeführt. Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Dovato handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament. Die Verschreibung erfolgt durch in der HIV-Behandlung erfahrene Ärzte.	keine
Hepatobiliäre Erkrankungen	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Dovato handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament. Die Verschreibung erfolgt durch in der HIV-Behandlung erfahrene Ärzte.	keine
Wichtige potentielle Risiken		
Schwerwiegender Hautausschlag („rash“ vom DAIDS-Grad 3 oder 4)	Die Informationen werden in den Abschnitten 4.8 (Nebenwirkungen) und 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Dovato handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament. Die Verschreibung erfolgt durch in der HIV-Behandlung erfahrene Ärzte.	keine
Neuralrohr-Defekte	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind im Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit) der Fachinformation bereitgestellt. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Dovato handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament. Die Verschreibung erfolgt durch in der HIV-Behandlung erfahrene Ärzte.	ViiV Healthcare hat eine Information an Ärzte und Investigatoren verteilt (<i>Direct Healthcare Professional Communication, DHPC</i>); die Effektivität der Risiko-Minimierungsmaßnahmen wird

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
		mittels Routinemaßnahmen der Pharmakovigilanz gemessen.
Fehlende Daten		
Anwendung bei schwangeren und stillenden Frauen	Hinweise zur Anwendung und routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung sind in den Abschnitten 4.6 der Fachinformation und in Abschnitt 2 des Beipackzettels gegeben. weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Dovato handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament. Die Verschreibung erfolgt durch in der HIV-Behandlung erfahrene Ärzte. Ein Schwangerschafts-Follow up-Formular ist auszufüllen.	keine
Langzeit-Sicherheit	Keine vorgeschlagen weitere Maßnahmen zur Risikominimierung Bei Dovato handelt sich um ein verschreibungspflichtiges Medikament. Die Verschreibung erfolgt durch in der HIV-Behandlung erfahrene Ärzte.	keine

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für die Patienten mit Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es sind keine weiteren Anforderungen bekannt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für die Patienten mit Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Informationen für Abschnitt 3.4 basieren auf

- der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*, SmPC) zu Dovato (deutsch) (1)
- dem EU-Risk-Management-Plan zu Dovato (2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency. EPAR Dovato Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2019.
2. ViiV Healthcare. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for DOVATO (dolutegravir/lamivudine fixed-dose combination) Version 1.0. 2019.

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

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

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

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Überempfindlichkeitsreaktion			
1.	Überwachung der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins	Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. (S. 3, Abschnitt 4.4)	Ja
Gewicht und metabolische Parameter			
2.	Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte	Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. (S.4, Abschnitt 4.4)	Ja
Lebererkrankungen			
3.	Überwachung der Leberfunktionswerte und HBV-Replikationsmarker	Wenn Dovato bei Patienten mit Hepatitis-B-Virus-Koinfektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle sowohl der Leberfunktionswerte als auch der HBV-Replikationsmarker empfohlen , da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann. (S.4, Abschnitt 4.4)	Ja
4.	Überwachung der Leberfunktion	Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion, einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis, zeigen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen und sollten entsprechend der gängigen klinischen Praxis überwacht werden. (S. 4, Abschnitt 4.4)	Ja
Wechselwirkungen - Antidiabetika			
5.	Überprüfung der Metformin-Konzentration, Überprüfung des Blutzuckerspiegels und Untersuchung der Nierenfunktion	Dolutegravir erhöht die Metformin-Konzentration. Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dovato 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 Dovato die Nierenfunktion zu überwachen. Diese Kombination könnte bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (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. (S.5, Abschnitt 4.4).	Ja

Wechselwirkungen - Sorbitol			
6.	Erhöhte Frequenz der Untersuchung der Viruslast	Die dauerhafte Anwendung von Dovato zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden. (S. 11, Abschnitt 4.5)	Ja
Frauen im gebärfähigen Alter			
7.	Schwangerschaftstest	Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Einleitung einer Behandlung mit Dovato ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. (S. 13, Abschnitt 4.6)	Ja
Überdosierung			
8.	Hämodialyse	Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obwohl dieses nicht gezielt untersucht wurde. (S. 17, Abschnitt 4.9)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

21.05.2019 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

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

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

1. Quartal 2019 (2)

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

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt,

so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. European Medicines Agency. EPAR Dovato Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2019.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab. Stand: 1. Quartal 2019. 2019.