

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir (Tivicay)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 3 A

*Antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung
von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus
(HIV) bei Kindern im Alter von ≥ 4 Wochen
bis < 6 Jahren.*

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

Stand: 29.01.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	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	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	79
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	100
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	100
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	100
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	103

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Patientensubpopulationen für Dolutegravir und deren zweckmäßige Vergleichstherapie.....	9
Tabelle 3-2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation zur Einteilung der HIV-1-Erkrankung bei Kindern < 13 Jahre. Quelle: (17).....	15
Tabelle 3-3: Immunologische Kategorien der HIV-1-Infektion basierend auf Anzahl/Anteil der CD4 ⁺ -T-Lymphozyten. Quelle: (17)	17
Tabelle 3-4: Klassifizierung pädiatrischer HIV-1-Infektionen (< 13 Jahre). Quelle: (17)	17
Tabelle 3-5: Klassifizierung der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 13 Jahre). Quelle: (17)	17
Tabelle 3-6: Stadium-3-definierende opportunistische Erkrankungen der HIV-1-Infektion. Quelle: (17)	18
Tabelle 3-7: In Deutschland zugelassene antiretrovirale Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-1-Infektion von Kindern im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren unter Angabe der zugelassenen Altersklasse.	22
Tabelle 3-8: WHO-Empfehlungen für bevorzugte und alternative Regime zur Erstlinientherapie von HIV-1-infizierten Kindern. Quelle: (36, 37).....	23
Tabelle 3-9: PENTA-Empfehlungen für bevorzugte Therapieregime zur Erstlinientherapie bei Kindern ≥ 2 Wochen bis 6 Jahre. Quelle: (38).....	24
Tabelle 3-10: Empfehlungen der deutsch-österreichischen Leitlinie zur Erstlinientherapie HIV-1-infizierter Kinder. Quelle: (39).....	25
Tabelle 3-11: Parameter der Datenbankabfrage für SurvStat@RKI 2.0.....	31
Tabelle 3-12: Abfrageergebnisse der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 zu HIV-Neudiagnosen seit 2014 für Kinder im Alter von 0 bis 5 Jahren	31
Tabelle 3-13: Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz von HIV-Infektionen bei Kindern im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren bis zum Jahr 2026	32
Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-17: Dosierungsempfehlung Dolutegravir für Kinder entsprechend den WHO-Gewichtsbändern.....	45
Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	57

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	64
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	64
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	66
Tabelle 3-25: Dosierungsempfehlungen Dolutegravir für Kinder, Jugendliche und Säuglinge	80
Tabelle 3-26: Arzneimittelwechselwirkungen von Dolutegravir	85
Tabelle 3-26: Nebenwirkungen von Dolutegravir	93
Tabelle 3-27: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	96
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	101

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf einer HIV-1-Infektion. Quelle: Modifiziert nach (3)	14
Abbildung 3-2: Replikationszyklus von HIV-1 mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen. Quelle: Eigene Darstellung.	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
ATV	Atazanavir
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNDi	Drugs for Neglected Diseases Initiative
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus 1
INI	Integrase-Inhibitor
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
IU	International Unit
LPV	Lopinavir
NNRTI	Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NVP	Nevirapin
OCT2	Organischen Kationentransporter 2
PENTA	Pediatric European Network
PI	Protease-Inhibitor
RAL	Raltegravir
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
RNA	Ribonukleinsäure
SGB	Sozialgesetzbuch
STR	Single Tablet Regime
TDF	Tenofovirdisproxilfumarat
WHO	World Health Organisation
ZDV	Zidovudin
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin
Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1	

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 13. August 2020 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt (Vorgangsnummer: 2020-B-156). Im Zuge dieses Beratungsgesprächs wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wie in Tabelle 3-1 dargestellt festgelegt. Die Festlegung kann der Niederschrift zum o. g. Beratungsgespräch entnommen werden (1).

Der Zusatznutzen von Dolutegravir bei Jugendlichen und Erwachsenen ≥ 12 Jahre ist nicht Gegenstand dieser Nutzenbewertung, da er bereits mit dem Beschluss vom 07.08.2014 bewertet wurde (2). Gleiches gilt für die den Zusatznutzen in der Population im Alter von ≥ 6 Jahren bis < 12 Jahren; dieser wurde mit dem Beschluss vom 21.09.2017 evaluiert (3).

Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die durch die Zulassungserweiterung neu erfasste Population der Kinder von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre und die für diese Zielpopulation zugelassene Darreichungsform von Dolutegravir als Tablette zur Herstellung

einer Suspension zum Einnehmen. Gemäß Fachinformation kann Dolutegravir in dieser Darreichungsform ab einem Körpergewicht von 3 kg angewendet werden (4).

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 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Trifft nicht zu.

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 sowie der Beschlüsse des G-BA zu abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren von Dolutegravir, die entsprechend der Referenzliste 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2020-B-156; 09. September 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 07. August 2014; 2014 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir (neues Anwendungsgebiet: HIV-Behandlung ab 6 Jahren). 21. September 2017; 2017 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3055/2017-09-21_AM-RL-XII_Dolutegravir_D-277_BAnz.pdf.

4. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay: Stand: Januar 2021.

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.

Ursache und Pathophysiologie der HIV-1-Infektion

Die Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) ist Ursache des erworbenen Immunschwächesyndroms (Acquired Immunodeficiency Syndrome; AIDS). Erste Fälle von AIDS wurden 1981 in den USA beschrieben (1–4). Zwei Jahre darauf wurde HIV-1 als Auslöser von AIDS identifiziert (5, 6).

HIV-1 ist ein Retrovirus aus der Gattung der Lentiviren. Mittels Reverser Transkription sind Retroviren in der Lage, auf Basis des viralen Ribonukleinsäure (RNA)-Genoms Desoxyribonukleinsäure (DNA) zu synthetisieren, die anschließend in das Genom der Wirtszelle integriert werden kann. Dabei sind primär Zellen, die den Rezeptor CD4 (Cluster of Differentiation 4) exprimieren (sog. CD4⁺-Zellen), Zielzellen für HIV-1. 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). HIV-1 zielt somit überwiegend auf Zellen ab, die von großer Bedeutung für die Aktivierung und Organisation des Immunsystems bei der Abwehr von Infektionen sind.

HIV-1 kann auf verschiedenen Wegen übertragen werden. Wesentlich sind dabei ungeschützter sexueller Kontakt mit einem HIV-1-infizierten Partner, gemeinsamer Gebrauch von Spritzenutensilien (meist bei Drogenabhängigen) und die Übertragung von einer infizierten Mutter auf das Neugeborene (3).

Bei Kindern erfolgt eine Übertragung in 95 % der Fälle vertikal durch die Mutter, horizontale Übertragungswege sind hier die Ausnahme. Die Mutter-Kind-Übertragung kann *peri-* oder *intrapartal*, *in utero* oder *post partum* durch Stillen erfolgen. Dabei finden etwa 75 % der Infektionen während der Geburt oder in den letzten Wochen davor statt. Nur ungefähr 10 % der Mutter-Kind-Übertragungen geschehen vor dem dritten Trimenon. Stillen ist in etwa bei 10–15 % der Fälle für die HIV-1-Transmission ursächlich. In allen Fällen korreliert die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung des Virus mit der Viruslast der Mutter. Durch eine effektive antiretrovirale Therapie (ART) der Mutter kann daher das Risiko einer Transmission auf das Kind minimiert werden (3).

Verlauf der HIV-1-Infektion

Die HIV-1-Infektion beginnt mit einer akuten Phase direkt nach Ansteckung. Diese Phase ist gekennzeichnet durch das akute retrovirale Syndrom, welches in der Regel innerhalb von vier Wochen nach Ansteckung abklingt. Leitsymptome des akuten retroviralen Syndroms sind u. a. Lymphknotenschwellung, Fieber, makulopapulöses Exanthem und Myalgien. Die Ausprägung der Symptome ist dabei unspezifisch und variabel, sodass die HIV-1-Diagnose kaum ohne einen konkreten Verdacht gestellt wird und meist zufällig erfolgt. Laboruntersuchungen zeigen in diesem Zeitraum einen schnellen Anstieg der Viruslast bei gleichzeitigem Absinken der CD4⁺-Zellzahl. Nach einigen Wochen bis hin zu Monaten steigt die CD4⁺-Zellzahl erneut an, erreicht aber nicht wieder das Ausgangsniveau vor der Infektion. Die Viruslast sinkt auf weniger als ein Prozent der initialen Viruslast ab, bei gleichzeitigem Erscheinen von HIV-1-spezifischen Antikörpern.

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 relativ stabil auf einem niedrigen Niveau, erst nach gewisser Zeit kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Viruslast und zu einer Abnahme der CD4⁺-Zellzahl. Der damit einhergehende Immundefekt führt im Laufe der Zeit zu unspezifischen Krankheitssymptomen, wie z.B. Soor, oraler Haarleukoplakie oder Herpes Zoster.

Mit dem Auftreten sogenannter „AIDS-definierender Erkrankungen“ ist das Endstadium der HIV-1-Infektion erreicht. Die einhergehenden opportunistischen Infektionen und Erkrankungen führen unbehandelt zum Tod. 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 der Übergang in das Stadium AIDS (7–9).

Abbildung 3-1 veranschaulicht den natürlichen Verlauf einer HIV-1-Infektion bezüglich der Entwicklung der Viruslast und der CD4⁺-Zellzahl.

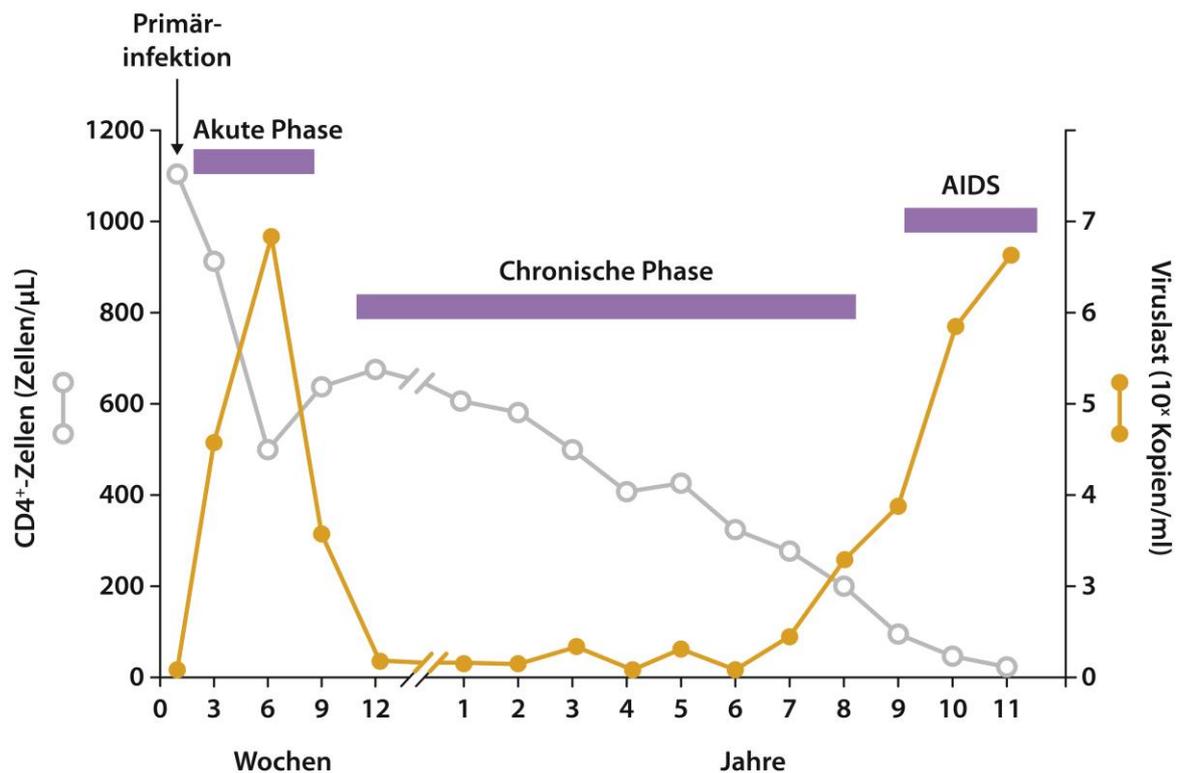


Abbildung 3-1: Natürlicher Verlauf einer HIV-1-Infektion. Quelle: Modifiziert nach (3)

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Charakteristika der HIV-1-Infektion gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass Frauen insbesondere im Zeitraum kurz nach Serokonversion eine höhere Viruslast aufweisen als Männer (10–12). Die Progressionsraten in das AIDS-Stadium sind jedoch für beide Geschlechter ähnlich (13). Für geschlechtsspezifische Unterschiede bei Säuglingen und Kleinkindern gibt es keine Hinweise. Auch die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien unterscheiden in ihren Therapieempfehlungen nicht zwischen den Geschlechtern (14).

Besondere Beachtung verdient hingegen der klinische Verlauf bei Säuglingen und Kleinkindern, der sich meist deutlich aggressiver als bei Erwachsenen darstellt. Dabei unterscheidet sich auch die Virusdynamik der Infektion: Unbehandelt steigt die Viruslast bei Kindern oft auf über 1 Million Kopien/ml an und nimmt anschließend nur zögerlich ab. Begünstigend hierfür könnten das sich noch entwickelnde lymphatische System und das unreife Immunsystem sein (3). Ab einem Alter von 5 Jahren fallen das Mortalitätsrisiko und die Progressionsrate; diese sind dann mit denen junger Erwachsener vergleichbar (15, 16).

Stadieneinteilung

Eine nachgewiesene HIV-1-Infektion bei Kindern im Alter von unter 13 Jahren wird gemäß dem aktuell gültigen Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Klassifikationssystem

eingeteilt. Die Klassifizierung erfolgt zum einen in die klinischen Kategorien N/A/B/C (Tabelle 3-2) und zum anderen in die immunologischen Kategorien 1/2/3 basierend auf der CD4⁺-Zellzahl (Tabelle 3-3) (17). Der Schweregrad der Erkrankung wird gemäß klinischer Symptomatik und CD4⁺-Zellzahl in eines von neun Stadien eingeteilt (Tabelle 3-4).

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

Tabelle 3-2: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation zur Einteilung der HIV-1-Erkrankung bei Kindern < 13 Jahre. Quelle: (17)

Kategorie N	<p>Asymptomatisch Keine Symptome Nur ein Symptom aus Kategorie A</p>
Kategorie A	<p>Leichte Symptome Zwei oder mehrere Krankheitssymptome aus Kategorie A, jedoch keine aus B oder C Lymphadenopathie ($\geq 0,5$ cm an mehr als 2 Lymphknotenstationen; bilateral = 1 Lymphknotenstation) Hepatomegalie Splenomegalie Dermatitis Parotitis Rezidivierende/persistierende Infektionen der oberen Luftwege, Sinusitis, Otitis media</p>
Kategorie B	<p>Mäßige Symptome Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie A oder C fallen, dennoch aber der HIV-1-Infektion ursächlich zuzuordnen sind. Hierzu zählen: Anämie, Neutropenie oder Thrombopenie ≥ 30 Tage Bakterielle Meningitis, Pneumonie oder Sepsis (einzelne Episode) Kandidose, oropharyngeal (Soor), persistierend (> 2 Monate) bei Kindern im Alter von > 6 Monaten Kardiomyopathie Cytomegalievirus (CMV)-Infektion mit Beginn vor dem 1. Lebensmonat Diarrhö, rezidivierend oder chronisch Hepatitis Herpes-simplex-Stomatits, rezidivierend ($> 2 \times$/Jahr) Herpes-simplex-Bronchitis, -Pneumonitis oder -Ösophagitis mit Beginn vor dem 1. Lebensmonat</p>

	<p>Herpes zoster (Gürtelrose) mit mindestens 2 separaten Episoden oder mehr als einem Dermatom</p> <p>Leiomyosarkom</p> <p>Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP, gilt weiterhin als AIDS-definierende Erkrankung) oder pulmonaler lymphoider Hyperplasie-Komplex</p> <p>Nephropathie</p> <p>Nokardiose</p> <p>Fieber (> 1 Monat)</p> <p>Toxoplasmose mit Beginn vor dem 1. Lebensmonat</p> <p>Varizellen, disseminiert (Windpocken-Komplikationen)</p>
Kategorie C	<p>Schwere Symptome</p> <p>AIDS-definierende Erkrankungen, z. B.:</p> <p>Schwerwiegende bakterielle Infektionen, mehrere oder rezidivierende, aus: Septikämie, Pneumonie, Meningitis, Knochen- oder Gelenkinfektion, Abszess eines inneren Organs oder einer Körperhöhle</p> <p>Kandidose, ösophageal oder pulmonal (Bronchien, Trachea, Lunge)</p> <p>Kokzidioidomykose, disseminiert</p> <p>Kryptokokkose, extrapulmonal</p> <p>Kryptosporidiose oder Isosporiasis mit >1 Monat bestehender Diarrhö</p> <p>CMV-Erkrankung mit Symptombeginn nach dem 1. Lebensmonat (außer Leber, Milz, Lymphknoten)</p> <p>Enzephalopathie, HIV-1-bedingt</p> <p>Herpes simplex-Infektion: chronische Ulzera (>1 Monat bestehend) oder Bronchitis, Pneumonitis, Ösophagitis) nach dem 1. Lebensmonat</p> <p>Histoplasmose, disseminiert</p> <p>Kaposi-Sarkom</p> <p>Lymphom, primär zerebral</p> <p>Lymphom, Burkitt, immunoblastisches oder großzelliges B-Zell-Lymphom oder unbekannter immunologischer Phänotyp</p> <p>Mycobacterium tuberculosis, disseminiert oder extrapulmonal</p> <p>Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert</p> <p>Mycobacterium avium complex oder M. kansasii</p> <p>Pneumocystis carinii-Pneumonie</p> <p>Progressive multifokale Leukoenzephalopathie</p> <p>Salmonellen-Septikämie, rezidivierend</p> <p>Toxoplasmose des Gehirns mit Beginn nach dem 1. Lebensmonat</p> <p>Wasting-Syndrom, HIV-1-bedingt</p>

Tabelle 3-3: Immunologische Kategorien der HIV-1-Infektion basierend auf Anzahl/Anteil der CD4⁺-T-Lymphozyten. Quelle: (17)

Immunologische Kategorie	Alter zum Zeitpunkt des Labortests					
	< 1 Jahr		1 – 5 Jahre		≥ 6 Jahre	
	CD4 ⁺ -Zellen/ μ l	%	CD4 ⁺ -Zellen/ μ l	%	CD4 ⁺ -Zellen/ μ l	%
1: Kein Nachweis einer Suppression	≥ 1500	≥ 34	≥ 1000	≥ 30	≥ 500	≥ 26
2: Nachweise einer moderaten Suppression	750 – 1499	26 – 33	500 – 999	22 – 29	200 – 499	14 – 25
3: Schwere Suppression	< 750	< 26	< 500	< 22	< 200	< 14

Tabelle 3-4: Klassifizierung pädiatrischer HIV-1-Infektionen (< 13 Jahre). Quelle: (17)

Immunologische Kategorien (CD4 ⁺ -Zellzahl) \ Klinik*	Asymptomatisch*	Leichte Symptome	Mäßige Symptome	Schwere Symptome
1: Kein Nachweis einer Suppression	N1	A1	B1	C1
2: Nachweis einer moderaten Suppression	N2	A2	B2	C2
3: Schwere Suppression	N3	A3	B3	C3

* Einteilung der klinischen Kategorien gemäß Tabelle 3-2

Die CDC-Klassifikation für HIV-1-Infektionen bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 13 Jahre) aus dem Jahr 2014 (17) kategorisiert diese Patienten ebenfalls auf der Basis von klinischer Symptomatik und CD4⁺-Zellzahl in vier Stadien (1, 2, 3 und unbekannt, siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Klassifizierung der HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen (≥ 13 Jahre). Quelle: (17)

Stadium	AIDS-Erkrankung	CD4 ⁺ -Zellzahl
1	Keine	> 500/ μ l oder ≥ 26 % der Gesamtlymphozyten*

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

Für alle Patienten gilt: Liegt eine der Stadium-3-definierenden opportunistischen Erkrankungen der HIV-1-Infektion vor (siehe Tabelle 3-6), wird der Patient unabhängig der CD4⁺-Zellzahl als in Stadium 3 befindlich eingestuft.

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

Tabelle 3-6: Stadium-3-definierende opportunistische Erkrankungen der HIV-1-Infektion.

Quelle: (17)

Stadium-3-definierende opportunistische Erkrankungen	<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-1-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: <i>Mycobacterium avium complex</i> oder <i>M. kansasii</i>, disseminiert oder extrapulmonal • Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
---	---

	<ul style="list-style-type: none"> • 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 < 6 Jahren	

Neben der Stadieneinteilung des CDC existiert auch eine vergleichbare Klassifizierung durch die World Health Organisation (WHO). Diese basiert ebenfalls auf einer Kombination aus immunologischer und klinischer Bewertung (18).

Behandlung

Eine Heilung der HIV-1-Infektion ist bisher nicht möglich. Zur Behandlung von HIV-1-Infektionen stehen jedoch verschiedene Substanzen für eine ART zur Verfügung, die sich hinsichtlich ihres Wirkmechanismus unterscheiden und als Kombinationstherapien eingesetzt werden. Die Wahl der jeweiligen Wirkstoffe orientiert sich dabei u. a. am bisherigen Krankheitsverlauf, der Lebenssituation, eventuellen Begleitinfektionen und Komorbiditäten sowie der Verträglichkeit der Medikamente. Die ART ist lebenslang notwendig und sollte ohne Unterbrechungen erfolgen.

Das Ziel der ART ist es, „durch die Hemmung der HIV-1-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu verlangsamen, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen, die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren und letztendlich eine Normalisierung der Lebenserwartung bei minimaler Toxizität und Belastung für den Patienten zu erreichen“ (14). Eine erfolgreiche Therapie sollte dementsprechend die Plasmavirämie dauerhaft unter die Nachweisgrenze absenken (unter 50 RNA-Kopien/ml, virologisches Ansprechen) und in der Folge auch zu einer Erholung der CD4⁺-Zellzahl führen oder diese zumindest stabil halten (3, 14).

Um dies umzusetzen, greifen Medikamente der einzelnen Wirkstoffklassen gezielt verschiedene Vorgänge des viralen Replikationszyklus an (siehe Abbildung 3-2): Bereits das Andocken des Virus an eine CD4⁺-Zelle kann verhindert werden. Wirkstoffe der Klasse der Attachment-Inhibitoren blockieren dabei die Interaktion des viralen Glykoproteins gp120 mit dem CD4-Rezeptor der Zielzelle (3). Durch den Einsatz von Post-Attachment-Inhibitoren wird (direkt oder indirekt) eine Interaktion mit den Korezeptoren der CD4⁺-Zelle unterbunden, die für den Eintritt des HIV-1-Virus notwendig ist (3, 19). Auch der eigentliche Eintritt des Virus

in die Wirtszelle kann medikamentös durch Fusionsinhibitoren gehemmt werden, welche das Verschmelzen von Virus- und Wirtszellmembran unterbinden.

Eine erfolgreiche Fusion des Viruspartikels mit der Zellmembran hat zur Folge, dass virale RNA und Proteine in die infizierte Zelle eingebracht werden (20, 21). Im Anschluss wird durch Reverse Transkription virale DNA synthetisiert. Die Wirkstoffe zweier Klassen können diesem Prozess entgegenwirken: Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) führen durch ihren Einbau in die virale DNA zu Strangabbrüchen, während Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) gezielt die Aktivität des entsprechenden viralen Enzyms, der Reversen Transkriptase, hemmen (20, 21). Im nächsten Schritt des viralen Replikationszyklus wird die Virus-DNA in die chromosomale DNA der Wirtszelle integriert. Dieser Vorgang wird durch die HIV-1-Integrase katalysiert, welche durch Medikamente der Wirkstoffklasse der Integraseinhibitoren (INI) in ihrer Aktivität eingeschränkt werden kann (22). Wird die virale DNA erfolgreich in die chromosomale DNA der Wirtszelle eingefügt, so führt ihre Transkription und Translation zur Herstellung neuer Virusproteine. Die HIV-1-Protease katalysiert die weitere Prozessierung der viralen Proteine, wodurch diese eine Konformationsänderung erfahren und so in ihre funktionelle Form übergehen (23). Als Folge dieses Vorgangs entstehen schließlich neue, infektiöse Viruspartikel. Auch die Aktivität der HIV-1-Protease kann durch den Einsatz entsprechender Wirkstoffe im Zuge einer ART reduziert werden: Proteaseinhibitoren (PI) blockieren die proteolytische Aktivität des Enzyms (21).

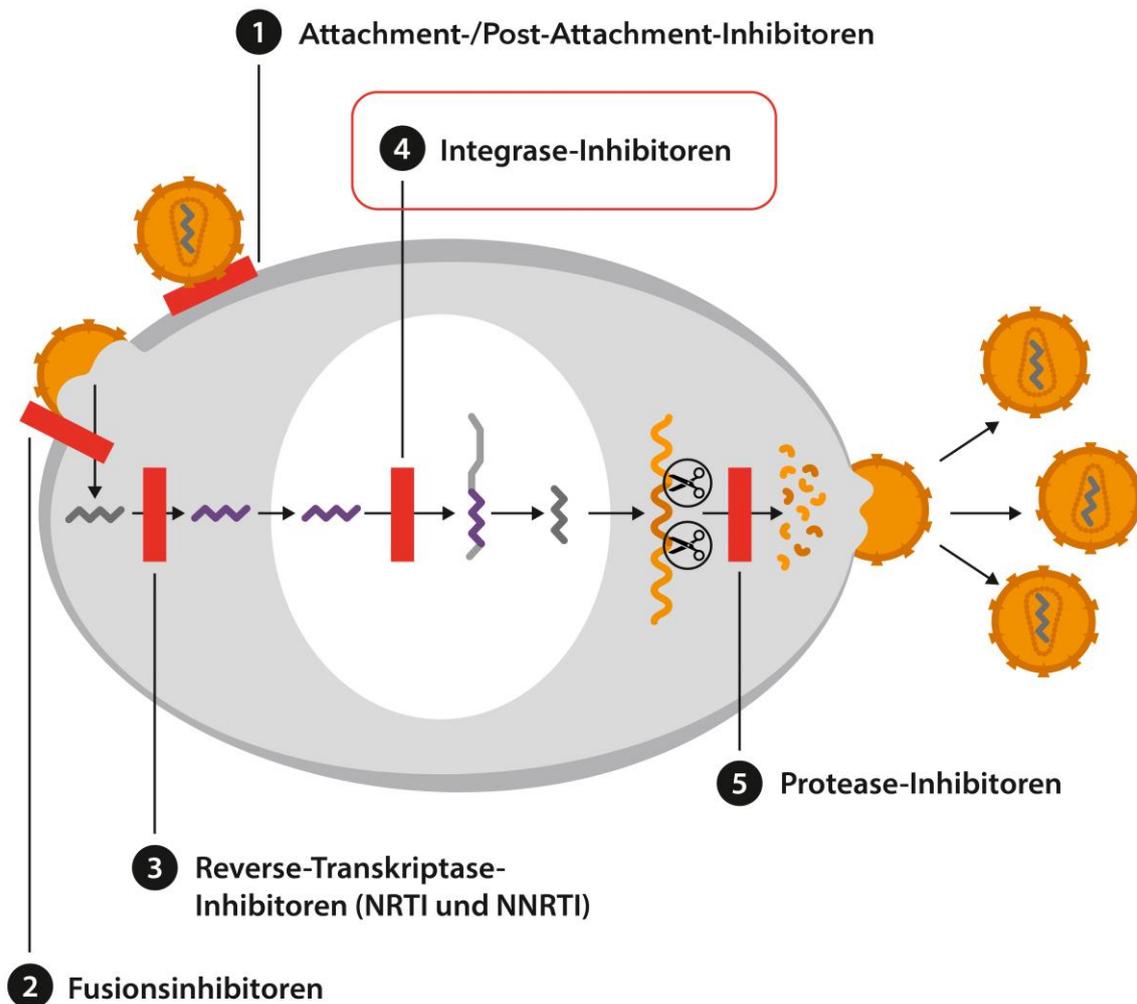


Abbildung 3-2: Replikationszyklus von HIV-1 mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen. Quelle: Eigene Darstellung.

In Deutschland stehen für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patienten grundsätzlich eine Reihe verschiedener Wirkstoffe aus verschiedenen Substanzklassen zur Verfügung. Für die Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern ist diese Auswahl jedoch stark eingeschränkt. Für die Alterskohorte von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre beschränkt sie sich auf die in Tabelle 3-7 aufgeführten Substanzen. Besonders stark limitiert ist die Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe für Kinder, die jünger als 3 Monate sind. Für die Altersgruppe von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre stehen derzeit auch keine Kombinationspräparate (Single Tablet Regimen) zur Verfügung. Entsprechend besteht ein besonderer, bisher ungedeckter Bedarf an zusätzlichen Medikamenten für diese Altersklasse, welche sich neben hoher antiretroviraler Effektivität auch durch eine gute Verträglichkeit, eine hohe Resistenzbarriere, ein geringes Interaktionspotential und eine kindgerechte Applikation zur Sicherstellung der Therapietreue (Compliance) auszeichnen.

Tabelle 3-7: In Deutschland zugelassene antiretrovirale Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-1-Infektion von Kindern im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren unter Angabe der zugelassenen Altersklasse.

Wirkstoffklasse	Wirkstoffe	Zugelassene Altersklasse
Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)	Abacavir (ABC) ¹	Ab 3 Monaten
	Emtricitabin (FTC)	Ab 4 Monate
	Lamivudin (3TC)	Ab Geburt
	Tenofoviridisproxilfumarat (TDF)	Ab 2 Jahren
	Zidovudin (ZDV)	Ab Geburt
Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	Nevirapin (NVP)	Ab Geburt
	Efavirenz (EFV)	Ab 3 Monaten
Proteaseinhibitoren (PI)	Atazanavir (ATV) ²	Ab 3 Monaten
	Lopinavir (LPV) ³	Ab der 42. Schwangerschaftswoche oder ab 14 Lebenstagen
	Darunavir (DRV) ²	Ab 3 Jahren
Integraseinhibitoren (INI)	Raltegravir (RAL)	Ab Geburt
¹ wenn HLA-B5701-Screening negativ. ² geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir (RTV). ³ geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir (RTV). Kann entweder als Fixkombination KALETRA (LPV/RTV) oder separat mit Ritonavir, welches für Kinder ≥ 2 Jahre zugelassen ist, verabreicht werden. Quellen: (24–35)		

Therapieempfehlungen

Therapieempfehlungen auf Grundlage aktueller wissenschaftlicher Evidenz für die Behandlung der HIV-1-Infektion bei pädiatrischen Patienten sind in den Leitlinien der WHO, des Pediatric European Network (PENTA) und in der deutsch-österreichischen Leitlinie abgebildet.

Die aktuellen Empfehlungen der WHO basieren auf den Leitlinienaktualisierungen zur ART vom Dezember 2018 und Juli 2019 (36, 37). Für die Behandlung **therapienaiver** HIV-1-infizierter Kinder wird darin eine ART basierend auf einer NRTI-Sockeltherapie, die durch einen Integrase-Strangtransfer-Inhibitor (INSTI) oder PI ergänzt wird, angeraten. Dabei stellt eine Kombination aus Abacavir und Lamivudin mit Dolutegravir die bevorzugte Therapieoption dar. Die Empfehlungen der WHO verweisen für die Behandlung von Kindern bereits auf die erwartete Zulassung von Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Kinder, die weniger als 20 kg wiegen. Darüber hinaus wird angemerkt, dass unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz Dolutegravir das zu bevorzugende Erstlinienpräparat für die Behandlung aller HIV-1-Infizierten darstellt, sofern

eine entsprechende Zulassung besteht (36). Als alternative Therapieregime für Kinder werden in Kombination mit einem NRTI-Backbone Lopinavir (geboostert mit Ritonavir) oder Raltegravir empfohlen (36, 37).

Tabelle 3-8: WHO-Empfehlungen für bevorzugte und alternative Regime zur Erstlinientherapie von HIV-1-infizierten Kindern. Quelle: (36, 37)

Altersgruppe	Empfehlung	Backbone	Dritte Substanz	
		2 NRTI	INSTI	PI
Kinder (1 – 9 Jahre)	Bevorzugtes Regime	ABC + 3TC	DTG	
	Alternativen	ABC + 3TC		LPV/r
		ABC + 3TC	RAL	
		TAF + 3TC (oder FTC)	DTG	

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; FTC: Emtricitabin; INSTI: Integrase-Strangtransfer-Inhibitor; LPV/r: Lopinavir/Ritonavir; NRTI: Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; PI: Proteaseinhibitor; RAL: Raltegravir; TAF: Tenofovir-Alafenamid

Zur Behandlung **therapieerfahrener** Kinder sieht die WHO eine ART vor, die patientenindividuell unter Berücksichtigung des vorherigen Therapieversagens angepasst wird und auf einer entsprechend optimierten NRTI-Sockeltherapie basiert, die wiederum durch INSTI oder PI ergänzt wird. Auch in der Zweitlinientherapie wird Dolutegravir hierbei als bevorzugter Wirkstoff dargestellt, sofern zuvor ein nicht Dolutegravir-basiertes ART-Regime versagt hatte. Sollte ein auf Dolutegravir basiertes Therapieregime zuvor versagt haben, so wird zum Einsatz eines geboosterten PI geraten (36, 37).

Ähnliche Empfehlungen für die Therapie HIV-1-infizierter Kinder trifft auch das PENTA-Netzwerk in seinen Leitlinien aus dem Jahr 2019. Für die Behandlung **therapie-naiver** Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren wird zu einer ART bestehend aus zwei NRTI als Sockeltherapie in Kombination mit einer dritten Substanz aus einer anderen Wirkstoffklasse, bevorzugt mit einem INSTI oder einem geboosterten PI, geraten (38). Auch die PENTA-Empfehlungen weisen auf die baldige Zulassungserweiterung von Dolutegravir für diese Altersklasse hin. Sie machen außerdem deutlich, dass Dolutegravir ab Zulassung den zu bevorzugenden INSTI in der Erstlinientherapie darstellt.

Tabelle 3-9: PENTA-Empfehlungen für bevorzugte Therapieregime zur Erstlinientherapie bei Kindern ≥ 2 Wochen bis 6 Jahre. Quelle: (38)

Altersklasse	Backbone	Dritte Substanz		
	2 NRTI	INSTI	PI	NNRTI
≥ 2 Wochen bis 3 Jahre	ABC ¹ + 3TC	DTG	LPV/r	NVP
≥ 3 Jahre bis 6 Jahre	ABC ¹ + 3TC	DTG	DRV/r ATV/r	

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ATV/r: Atazanavir/Ritonavir; DTG: Dolutegravir; INSTI: Integrase-Strangtransfer-Inhibitor; LPV/r: Lopinavir/Ritonavir; NNRTI: Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; NRTI: Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; NVP: Nevirapin, PI: Proteaseinhibitor

¹ Nicht bei HLA-B5701-positiven Patienten

Therapieerfahrene Kinder sollten nach den Empfehlungen von PENTA mit einer patientenindividuellen ART behandelt werden. Die Wahl der Zweitlinientherapie richtet sich dabei nach der vorangegangenen ART und nach bekannten Resistenzmutationen (38).

Die deutsch-österreichische Leitlinie vom Juni 2019 empfiehlt für **therapienaive** Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis 6 Jahren ebenfalls ein ART-Regime bestehend aus zwei NRTIs plus einem INSTI oder geboosterten PI. Bevorzugte Sockeltherapie ist hierbei Abacavir plus Lamivudin (ABC + 3TC) oder Abacavir plus Emtricitabin (ABC + FTC). Außerdem berücksichtigt die Leitlinie zusätzlich den Einsatz des NNRTI Nevirapin als potentielle dritte Substanz. Ein weiterer Unterschied findet sich in den empfohlenen INSTI: Hier präferieren die deutsch-österreichischen Leitlinien die Behandlung mit Raltegravir (39). Im Gegensatz zu WHO und PENTA empfehlen die deutsch-österreichischen Leitlinien ausschließlich aktuell zugelassene Wirkstoffe, sodass Dolutegravir zum Zeitpunkt der Leitlinienaktualisierung für die hier relevante Alterskohorte noch keine zugelassene Option darstellte. Bezüglich der Therapie vorbehandelter Kinder wird auch in dieser Leitlinie zu einer individuell angepassten ART unter Beachtung des vorherigen Regimes und möglicher Resistenzen geraten (39).

Tabelle 3-10: Empfehlungen der deutsch-österreichischen Leitlinie zur Erstlinientherapie HIV-1-infizierter Kinder. Quelle: (39)

Altersklasse	Backbone	Dritte Substanz		
	2 NRTI	INSTI	PI	NNRTI
≥ 4 Wochen bis 3 Jahre	ABC ¹ + 3TC ABC ¹ + FTC	RAL	LPV/r	NVP
≥ 3 Jahre bis 6 Jahre	ABC ¹ + 3TC ABC ¹ + FTC	RAL	DRV/r ATV/r	

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ATV/r: Atazanavir/Ritonavir; INSTI: Integrase-Strangtransfer-Inhibitor; LPV/r: Lopinavir/Ritonavir; NNRTI: Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; NRTI: Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; NVP: Nevirapin; PI: Proteaseinhibitor; RAL: Raltegravir

¹ Nicht bei HLA-B5701-positiven Patienten

Charakterisierung der Zielpopulation

Entsprechend der aktuellen Zulassungserweiterung kommen als Zielpopulation für eine antiretrovirale Therapie mit Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln nun auch HIV-1-infizierte Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre in Frage, sowohl als Initialtherapie für therapienaive Kinder als auch für therapieerfahrene Kinder, die bereits mit einer ART vorbehandelt wurden.

Für die Zielpopulation der HIV-1-infizierten Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre ist Dolutegravir ausschließlich als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zugelassen, welche kindgerecht entwickelt wurde, leichter einzunehmen ist und somit die gerade bei dieser Zielpopulation so wichtige Therapietreue (Compliance) unterstützen kann. (40).

Gemäß Fachinformation kann Dolutegravir in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ab einem Körpergewicht von 3 kg angewendet werden (40).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

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

Obwohl in den letzten Jahren die Zahl an hochwirksamen und weitestgehend gut verträglichen ART angestiegen ist, ist eine Heilung, also eine vollständige und dauerhafte Eradikation aller HI-Viren im einzelnen Patienten, noch nicht möglich. Damit ist eine lebenslange und ununterbrochene Therapie für HIV-1-Infizierte weiterhin unabdingbar. Dieser Umstand trifft insbesondere auf vulnerable Patientengruppen wie Säuglinge und Kleinkinder zu, bei deren Therapie spezielle Bedürfnisse und Anforderungen an die eingesetzten Arzneimittel beachtet werden müssen, insbesondere bezüglich Effektivität, Verträglichkeit, Resistenzbarrieren und Interaktionen sowie einer kindgerechten Darreichungsform. Die Auswahl an Wirkstoffen für Säuglinge und Kleinkinder ist stark eingeschränkt, denn nur wenige moderne ART-Medikamente erfüllen die Voraussetzungen für den Einsatz als Kinderarzneimittel oder sind für diese Altersgruppe zugelassen. Aus diesem Grund stuft die Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) pädiatrische HIV-1-Infektionen als vernachlässigte Erkrankung ein und hebt die besondere Notwendigkeit der Entwicklung neuer ART-Substanzen für den Einsatz in der pädiatrischen Population hervor. Die meisten Säuglinge und Kleinkinder werden durch ihre HIV-1-positive Mutter während der Schwangerschaft, der Geburt oder durch Stillen infiziert. Bleibt eine Behandlung aus, so sterben 50 % aller HIV-1-infizierten Kinder innerhalb der ersten beiden Lebensjahre (41). Daraus ergibt sich ein dringender Bedarf an zusätzlichen Wirkstoffen, die den besonderen Anforderungen dieser Altersgruppe entsprechen und die ART-Therapieoptionen für Kinder erweitern.

Säuglinge und Kleinkinder erfahren meist einen deutlich aggressiveren Verlauf der HIV-1-Infektion als Erwachsene, der durch eine höhere Viruslast gekennzeichnet ist (3). Für eine erfolgreiche ART werden daher Substanzen mit einer hohen antiretroviralen Effektivität benötigt, um einen schnellstmöglichen Abfall der Viruslast zu erreichen. Darüber hinaus müssen ART-Medikamente für den Einsatz in dieser besonders vulnerablen Population eine gute Verträglichkeit aufweisen. Ein weiterer Schwerpunkt bei der Festlegung eines ART-Regimes für Kinder ist die Resistenzbarriere der eingesetzten Substanzen. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern ist im Zuge der lebenslangen ART eine Entwicklung von Resistenzen zu vermeiden, um eine dauerhaft erfolgreiche Therapie zu gewährleisten. Da die Möglichkeit besteht, dass diese Patienten im Zuge der intrauterinen Ansteckung mit einem Virus infiziert wurden, das bereits Resistenzmutationen aufweist, ist der Einsatz von Medikamenten mit hoher Resistenzbarriere für eine frühzeitig erfolgreiche Behandlung von großer Wichtigkeit (42). Zusätzlich besteht an pädiatrische ART-Wirkstoffe die Anforderung, ein geringes Interaktionsprofil aufzuweisen. Nur so kann sichergestellt werden, dass auch Komorbiditäten ohne starke Wechselwirkungen behandelt werden können. Weniger Interaktionen mit anderen Substanzen sind auch für die Etablierung einer substanzsparenden ART ausschlaggebend. Hier ist insbesondere die künftige Entwicklung von Kombinationspräparaten (Single Tablet Regimen) zu nennen, die derzeit für Kinder in der Altersgruppe von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre noch nicht verfügbar sind. Um eine Verbesserung der Adhärenz für diese Populationen zu erreichen, wird die Notwendigkeit der Entwicklung solcher Kombinationspräparate auch von der DNDi hervorgehoben (41, 43).

Diese speziellen Anforderungen an ART-Wirkstoffe zum Einsatz bei Säuglingen und Kleinkindern erfüllt Dolutegravir vollumfänglich. Bereits vor der Zulassung von Dolutegravir für die Altersgruppe von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre wurde der Wirkstoff deshalb in den gängigen Leitlinien empfohlen (36–38). Auch die aktuell vorliegende Evidenz zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und hohen Resistenzbarriere unterstützt diese Empfehlungen. In fünf Studien der Phase III/IIIB bei Erwachsenen konnte eine überlegene Wirksamkeit gegenüber anderen Leitlinien-empfohlenen Substanzen verschiedener Klassen im Rahmen einer konventionellen Dreifachtherapie gezeigt werden (44–50). Darüber hinaus zeigten sich nur wenige klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen bei insgesamt gutem Verträglichkeitsprofil (51). Auch die hohe Resistenzbarriere von Dolutegravir ist bereits durch klinische Studien belegt worden. In fünf Phase-II/III-Studien bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten wurden unter Dolutegravir in Kombination mit zwei NRTI über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 144 Wochen keine neuen INSTI- oder NRTI-assoziierten Resistenzmutationen selektiert (44, 46, 48, 52, 53). Bei vorbehandelten erwachsenen Patienten, die zuvor noch nicht mit einem Integrase-Inhibitor behandelt worden waren, wurden im Zuge einer randomisierten Studie signifikant weniger INSTI-assoziierte Resistenzmutationen selektiert als im Vergleichsarm mit Raltegravir (50).

Die European Medicines Agency (EMA) hat durch die Zulassungserweiterung von Dolutegravir für Kinder ab 6 Jahren sowie auch für die hier relevante Zulassungserweiterung auf Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren die Übertragbarkeit dieser vorliegenden Evidenz auf pädiatrische Populationen anerkannt (54, 55). Nachweise für die antiretrovirale Wirksamkeit von HIV-1-Medikamenten bei Kindern und Jugendlichen sind gemäß der *EMA Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection* (56) und der *ICH E11 (R11) Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population* (57) nicht mehr gefordert, um zusätzliche klinische Prüfungen in dieser besonders vulnerablen Population zu vermeiden.

Voraussetzung für diesen Evidenztransfer ist allerdings, dass eine ähnliche Wirkstoffexposition wie bei Erwachsenen erzielt werden kann. Um dies sicherzustellen, wurde Dolutegravir in einer kindgerechten Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen entwickelt. Diese Formulierung macht den Wirkstoff auch für Säuglinge und Kleinkinder einfach einzunehmen und ist daher förderlich für die Therapietreue (Compliance) – eine Grundvoraussetzung für den langfristigen Therapieerfolg einer ART. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass die relative Bioverfügbarkeit von Dolutegravir in der Formulierung als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen etwa 1,6-mal höher ist als die der Filmtablette (40). Pharmakokinetische Untersuchungen belegen, dass mit Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Säuglingen und Kleinkindern eine vergleichbare Wirkstoffexposition erreicht wird wie mit Dolutegravir als Filmtablette bei Erwachsenen und somit eine vergleichbare Wirksamkeit (Inhibition der viralen Integrase) gewährleistet ist (58, 59). Ein zusätzlicher Vorteil der neuen Darreichungsform ist, dass eine gewichtsabhängige Dosisanpassung sehr einfach vorgenommen werden kann, was gerade in der Altersklasse von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren besonders relevant ist.

Die altersgerechte Darreichung bei Kindern ist eine besondere Herausforderung, denn sie wirkt sich meist direkt auf die Adhärenz aus und beeinflusst so den Therapieerfolg der ART maßgeblich. Diesen Umstand berücksichtigt auch das *Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV* in den *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection* und erläutert darin, mit welchen Medikationsstrategien eine verbesserte Adhärenz bei Kindern erreicht werden kann (60). Genannt werden hier unter anderem eine reduzierte Einnahmehäufigkeit, mahlzeiten-unabhängige Applikation und Berücksichtigung der begrenzten Fähigkeit von Kleinkindern, Tabletten ab einer bestimmten Größe oder Anzahl einzunehmen (60). Nicht alle der aktuell zugelassenen antiretroviralen Medikamente erfüllen diese Voraussetzungen für die Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern. Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen deckt diesen therapeutischen Bedarf, indem es in einer kindgerechten Darreichungsform vorliegt, nur einmal täglich unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden kann und keine zusätzliche Gabe eines Boosters notwendig ist. Dolutegravir in dieser Darreichungsform stellt also eine bedeutsame Therapieoption für HIV-1-infizierte Säuglinge und Kleinkinder dar und leistet einen Beitrag, den Bedarf an zusätzlichen antiretroviralen Wirkstoffen in dieser Population zu decken.

Fazit

Die HIV-Infektion hat sich aufgrund der rasanten Weiterentwicklung hochwirksamer antiretroviraler Wirkstoffe in den vergangenen drei Jahrzehnten von einer ehemals tödlich verlaufenden Infektion zu einer chronischen Erkrankung entwickelt, die mitunter sehr gut behandelbar ist. Mittlerweile stehen daher die Lebensqualität, das psychosoziale Wohlempfinden und eine Vereinfachung der Therapie, im Speziellen die Einführung von Kombinationsregimen als Eintablettenregime, bei Erwachsenen im Vordergrund. Anders sieht sich die Situation für Säuglinge und Kleinkinder dar. Insbesondere im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren besteht trotz der derzeit verfügbaren Medikamente noch immer ein dringender Bedarf an modernen antiretroviralen Wirkstoffen. Dies betrifft allen voran die Core Agents. Hier besteht dringender Handlungsbedarf, denn eine HIV-Infektion bei Säuglingen und Kleinkindern verläuft deutlich aggressiver als dies bei Erwachsenen der Fall ist und führt unbehandelt innerhalb weniger Jahre zum Tod (41). WHO/Unitaid und die DNDi weisen explizit darauf hin, dass neben einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, hohen Resistenzbarriere und guten Verträglichkeit vor allem eine kindgerechte Darreichungsform essentiell für eine optimale Therapietreue sind (41). Zudem tragen Faktoren wie die tägliche Dosierung (einmal täglich versus zweimal täglich), Konsistenz und Geschmack zu einer erfolgreichen antiretroviralen Therapie (ART) bei (41, 61). Diese Kriterien werden jedoch von den bisher in dieser Altersgruppe zugelassenen Core Agents nicht oder nur sehr eingeschränkt erfüllt. So können insbesondere Kinder Übelkeit und Ängste aufgrund des toxischen Geschmacks empfinden, was sich negativ auf die Therapietreue auswirkt. Derzeit erfüllt keine im Indikationsbereich zugelassene ART alle von der WHO/Unitaid geforderten Standards für eine optimale pädiatrische ART.

Im Gegensatz dazu wird der Wirkstoff Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen den oben genannten Anforderungen der WHO/Unitaid und

DNDi an eine Therapie speziell für Kinder und Säuglinge im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre gerecht. Dolutegravir zeichnet sich durch seine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, seine gute Verträglichkeit, sein geringes Wechselwirkungspotential und hohe Resistenzbarriere aus. Darüber hinaus eignet sich die altersgerechte Darreichung in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen besonders für die Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Säuglingen und Kleinkindern. Diese Formulierung macht den Wirkstoff auch für diese Altersklasse einfach einzunehmen und ist daher förderlich für die Therapietreue (Adhärenz) – eine Grundvoraussetzung für den langfristigen Therapieerfolg einer ART. Eine Übertragung formativer Evidenz auf die hier relevante pädiatrische Population ist nicht möglich. Dolutegravir weist jedoch über alle Altersgruppen hinweg vergleichbare pharmakologische Eigenschaften auf und mit der Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen werden vergleichbare Wirkstoffspiegel wie mit der Filmtablette erreicht. Daher ist davon auszugehen, dass bei Kindern im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren eine vergleichbare antiretrovirale Wirksamkeit wie bei Erwachsenen erzielt werden kann. Die Bedeutung von Dolutegravir als Komponente der ART für Säuglinge und Kleinkinder zeigt sich ebenfalls in den Leitlinien der WHO und des PENTA, die die Verwendung von Dolutegravir bereits vor der Zulassung empfohlen (36–38). Aufgrund seiner Zulassung sowie seiner Applikationsform deckt Dolutegravir als Suspension zum Einnehmen einen bestehenden Versorgungsbedarf für Kinder ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren. Mit Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen steht den Ärzten eine kleinkindgerechte therapeutische Option zur Verfügung.

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

HIV-1-Infektionen gehören zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten, deren Meldedaten jährlich durch das Robert Koch-Institut (RKI) zusammengefasst und im Rahmen eines Epidemiologischen Bulletins veröffentlicht werden. Die aktuellste Ausgabe dieser Übersicht stammt aus dem Jahr 2019 und spiegelt den Datenstand des Jahres 2019 wider (62).

Insgesamt lebten 2019 in der Bundesrepublik Deutschland geschätzt 90.700 (84.900 – 97.200) Menschen mit einer HIV-1-Infektion bzw. AIDS. Der Anteil der Männer ist mit 73.100 (68.600 – 78.200) deutlich höher als derjenige der Frauen. Eine Differenzierung für die Zielpopulation der Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren wurde in dieser Veröffentlichung nicht dargestellt (62).

Prävalenz

Zur Herleitung der Prävalenz der HIV-1-Infektion in der Zielpopulation in Deutschland wird die Datenbank SurvStat@RKI 2.0 (<https://survstat.rki.de/>) verwendet. Über diese kann der aktuelle Datenstand der gemäß Infektionsschutzgesetz meldepflichtigen Erkrankungen abgefragt werden. Nachweise von HIV-1-Infektionen werden nichtnamentlich direkt an das RKI berichtet. Diese Daten werden monatlich aktualisiert (63). Die neuesten in der Datenbank verfügbaren Daten beziehen sich auf das Jahr 2019.

In der Datenbank kann zur Erkrankung HIV und der Erregergruppe HIV/HIV-1 pro Kalenderjahr die Zahl der Neudiagnosen abgefragt werden. Dabei werden Altersgruppen in 1-Jahres-Intervallen unterschieden (siehe Tabelle 3-11). Eine zusätzliche Aufschlüsselung nach Geschlecht ist nicht möglich. Die Prävalenz der HIV-1-Infektion bei Kindern in der Altersgruppe von 0 bis 6 Jahren kann anhand der Zahl der Neudiagnosen der Jahre 2014 – 2019 abgeschätzt werden. Dabei ergibt sich eine Zahl von 33 Kindern mit HIV-1-Infektion, die im Jahr 2019 in die Altersgruppe von 0 bis 6 Jahren fielen (63) (siehe Tabelle 3-12). Zu Kindern zwischen Geburt und < 4 Wochen, die nicht zur Zielpopulation von Dolutegravir gehören, lassen sich aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 keine Zahlen ermitteln, da die Altersgruppen in 1-Jahres-Intervalle eingeteilt sind. Der Einfluss dieser Unsicherheit auf die Prävalenzabschätzung ist als vernachlässigbar zu erachten.

Dolutegravir ist gemäß Fachinformation nur angezeigt bei einem Körpergewicht von mindestens 3 kg. Es wird davon ausgegangen, dass dies die hier berechnete Zielpopulation nicht wesentlich einschränkt.

Es bleibt zu berücksichtigen, dass diese Daten auf HIV-1-Infektionen beschränkt sind, die im medizinischen Versorgungsumfeld diagnostiziert und gemeldet werden. Nicht erkannte HIV-1-Infektionen, die nicht bzw. erst zu einem späteren Zeitpunkt gemeldet werden, können demnach auch nicht durch das RKI registriert und dokumentiert werden. Dies führt zu einer möglichen systematischen Unterschätzung der Inzidenz. Im deutschen Versorgungskontext wird jedoch allen Schwangeren eine Testung auf HIV-1 empfohlen, was die Anzahl potentieller Fälle nicht diagnostizierter HIV-1-infizierter Säuglinge und Kleinkinder auf ein Minimum reduziert. Darüber hinaus hat eine Unterschätzung der Inzidenz keine Unterschätzung der Therapiekosten zur Folge, da solche nicht diagnostizierten Fälle auch nicht therapiert werden können.

Eine Unsicherheit in der Abschätzung der Prävalenz ergibt sich dadurch, dass Sterbefälle in der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 nicht dokumentiert sind. Der Einfluss von Sterbefällen auf die Abschätzung der Zielpopulation wird jedoch als unwesentlich eingestuft, da es sich höchstens um wenige Einzelfälle handelt. So verzeichnete das Statistische Bundesamt für die letzten zehn Jahre (2009 – 2019) insgesamt drei Sterbefälle bei Kindern unter 1 Jahr sowie drei Sterbefälle bei Kindern zwischen 1 und 15 Jahren mit der Todesursache „HIV-Krankheit“ (64). Genauere Angaben liegen nicht vor, insbesondere nicht aufgeschlüsselt für die hier relevante Altersgruppe (Kinder \geq 4 Wochen bis < 6 Jahre). Sterbefälle werden in der Abschätzung der Prävalenz daher nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-11: Parameter der Datenbankabfrage für SurvStat@RKI 2.0

Abfragezeitpunkt	03.12.2020 14:31:22
Sprache	Deutsch
Meldeweg	Nichtnamentlich direkt an das RKI
Filtereinstellungen	Krankheit / Erreger » Krankheit HIV-Infektion Krankheit / Erreger » Erreger / Krankheitsform HIV / HIV-1 Diagnosejahr 2019; 2018; 2017; 2016; 2015; 2014
Zeilenmerkmal	Altersgruppierung: 1-Jahresintervalle
Spaltenmerkmal	Diagnosejahr
Anzeigeoptionen	Leere Zeilen und Spalten anzeigen: Nein Summenzeile und -spalte anzeigen: Nein Inzidenz anstatt Anzahl anzeigen: Nein
Datenstand zur Anzeige	Aktuell (2020-12-03 01:36:51)
Ergebnisübersicht	82 Zeile(n) und 6 Spalte(n)

Tabelle 3-12: Abfrageergebnisse der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 zu HIV-Neudiagnosen seit 2014 für Kinder im Alter von 0 bis 5 Jahren

Altersgruppierung: 1-Jahresintervalle	Diagnosejahr					
	2014	2015	2016	2017	2018	2019
A00..00	6	4	2	3	4	
A01..01		2	1	3	3	1
A02..02	2	5		2	1	
A03..03	2	4			1	
A04..04	1			1		
A05..05	4	3	2		1	
<i>Summe grauer Kasten</i>	6	6	3	8	9	1
Summe gesamt	33					

Inzidenz

Für Kinder im Alter von 0 bis < 6 Jahren ergibt sich aus der Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 für das Jahr 2019 eine Inzidenz von $n = 1$, für die vorangegangenen Jahre eine Inzidenz zwischen 3 und 9 (63) (siehe Tabelle 3-12).

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 die Angabe von Quellen.

Aus den vorliegenden Daten kann keine Aussage über wesentliche Änderungen hinsichtlich Inzidenz und Prävalenz von HIV bei Kindern im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren abgeleitet werden. Entsprechend wird zur Abschätzung der Prävalenz bis zum Jahr 2026 eine Fortschreibung der Zahl für das Jahr 2019 angewandt (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz von HIV-Infektionen bei Kindern im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren bis zum Jahr 2026

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
Prävalenz	33 ^a	~33 ^b						
^a Wert ermittelt aus SurvStat@RKI 2.0 (Tabelle 3-12) ^b Fortschreibung des Wertes für 2019								

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dolutegravir	33	29

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Zur Schätzung der Zielpopulation wird die in Abschnitt 3.2.3 aus SurvStat@RKI 2.0 ermittelte Prävalenz zugrunde gelegt. Demnach betrug die Zahl der HIV-infizierten Kinder zwischen 0 und < 6 Jahren im Jahr 2019 $n = 33$ (siehe Tabelle 3-12). Neuere Zahlen liegen nicht vor. Die Zahl von 33 Patienten wird für das Einreichungsjahr des Dossiers (2021) als bestverfügbare Abschätzung der Zielpopulation erachtet. Unsicherheitsfaktoren der Abschätzung sind in Abschnitt 3.2.3 dargelegt.

Der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation errechnet sich basierend auf Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit und der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes (65, 66). Demnach waren 2019 in Deutschland 87,8 % der Bevölkerung in der GKV versichert (73.053.000 GKV-Versicherte / 83.166.711 Einwohner). Unter Verwendung dieses Prozentsatzes ergibt sich eine Anzahl von 29 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Die entsprechende Berechnung ist in einer Excel-Tabelle dem Dossier beigelegt (67).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Dolutegravir	Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus-1 (HIV-1)	Nicht quantifizierbar	29

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Da die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der Anzahl der Patienten der Zielpopulation entspricht, entspricht die Herleitung der in Abschnitt 3.2.4 dargestellten Abschätzung.

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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten 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. Die Identifikation der entsprechenden Literatur erfolgte mittels einer orientierenden Suche, vornehmlich unter Verwendung von PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Des Weiteren finden Fachpublikationen, die dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt sind, Eingang in die Beschreibung und sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation

Die Angaben in den Abschnitten 3.2.3 – 3.2.5 zur Ermittlung der Zielpopulation beruhen auf einer Abfrage bei der frei zugänglichen Datenbank SurvStat@RKI 2.0. Die Datenbank wird monatlich aktualisiert und enthält Daten zu allen meldepflichtigen Erkrankungen, zu denen auch die HIV-1-Infektion zählt.

Der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation errechnet sich basierend auf Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit (65) und der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes (66).

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. (45)

1. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981; 305(24):1431–8. doi: 10.1056/NEJM198112103052402.
2. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, Brown AE, Kornfeld SJ, Gold J et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 1981; 305(24):1439–44. doi: 10.1056/NEJM198112103052403.
3. Hoffmann C, Rockstroh JK, Hrsg. HIV 2018/19. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2018.
4. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305(24):1425–31. doi: 10.1056/NEJM198112103052401.

5. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220(4599):868–71. doi: 10.1126/science.6189183.
6. 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. doi: 10.1126/science.6601823.
7. 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. doi: 10.1017/s095026889800140x.
8. 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.
9. 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. doi: 10.1097/00002030-199405000-00008.
10. 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. doi: 10.1086/314967.
11. Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31(1):11–9. doi: 10.1097/00126334-200209010-00002.
12. 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. doi: 10.1111/j.1468-1293.2005.00285.x.
13. 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. doi: 10.1056/NEJM200103083441003.
14. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion: Version 9 vom 03.09.2020 [Zuletzt geprüft am 16.10.2020]. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion/view>.
15. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Di Gibb et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis* 2008; 197(3):398–404. doi: 10.1086/524686.
16. Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis and Writing Committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited

- settings: a meta-analysis. *AIDS* 2008; 22(1):97–105. doi: 10.1097/01.aids.0000302262.51286.a5.
17. Center of Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definition for HIV infection - United States, 2014; 2014 [Zuletzt geprüft am 02.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6303a1.htm?s_cid=rr6303a1_e#Tab.
 18. World Health Organisation. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children; 2007 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf?ua=>.
 19. Henrich TJ, Kuritzkes DR. HIV-1 entry inhibitors: recent development and clinical use. *Curr Opin Virol* 2013; 3(1):51–7. doi: 10.1016/j.coviro.2012.12.002.
 20. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(4):a007161. doi: 10.1101/cshperspect.a007161.
 21. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28(3):371–402. doi: 10.1016/j.idc.2014.06.001.
 22. Engelman AN. Multifaceted HIV integrase functionalities and therapeutic strategies for their inhibition. *J Biol Chem* 2019; 294(41):15137–57 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31467082>.
 23. Konvalinka J, Kräusslich H-G, Müller B. Retroviral proteases and their roles in virion maturation. *Virology* 2015; 479-480:403–17. doi: 10.1016/j.virol.2015.03.021.
 24. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Stand Mai 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006290>.
 25. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Stand April 2019 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008779>.
 26. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Stand Mai 2020 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007835>.
 27. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat: Stand Juni 2020 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014379>.
 28. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen: Stand April 2020 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011186>.
 29. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen: Stand November 2019 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007441>.

30. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln: Stand Februar 2019 [Zuletzt geprüft am 14.10.2020]. Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/Sustiva-Hartkapseln>.
31. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 50 mg Pulver zum Einnehmen: Stand Februar 2019 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021182>.
32. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen: Stand Juli 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006272>.
33. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Stand Mai 2020 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014318>.
34. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Stand Juli 2020 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020830>.
35. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress 100 mg Granulat: Stand November 2018 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020337>.
36. World Health Organisation. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens, Policy brief, July 2019 [Zuletzt geprüft am 04.09.2020]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf>.
37. World Health Organisation. Updated Recommendations On First-Line And Second-Line Antiretroviral Regimens And Post-Exposure Prophylaxis And Recommendations On Early Infant Diagnosis Of HIV, Dezember 2018 [Zuletzt geprüft am 07.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-18.51>.
38. Penta Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Penta HIV first and second line antiretroviral treatment guidelines 2019 [Zuletzt geprüft am 07.09.2020]. Verfügbar unter: <https://penta-id.org/news/guidelines/penta-hiv-1st-and-2nd-line-antiretroviral-treatment-guidelines-2019/>.
39. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion bei Kindern und Jugendlichen; 2019 [Zuletzt geprüft am 24.08.2020]. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion-bei-kindern-und-jugendlichen>.
40. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay: Stand: Januar 2021.
41. DNDi, Drugs for Neglected Diseases. Pediatric HIV [Zuletzt geprüft am 08.09.2020]. Verfügbar unter: <https://ndi.org/diseases/paediatric-hiv/facts/>.

42. Fitzgerald F, Penazzato M, Gibb D. Development of antiretroviral resistance in children with HIV in low- and middle-income countries. *J Infect Dis* 2013; 207 Suppl 2:S85-92. doi: 10.1093/infdis/jit115.
43. DNDi, Drugs for Neglected Diseases. Ending the neglect of paediatric HIV 2019 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: https://dndi.org/wp-content/uploads/2019/11/DNDi_PaediatricHIV_2019.pdf.
44. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *The Lancet* 2014; 383(9936):2222–31. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60084-2.
45. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc* 2014; 17(4 Suppl 3):19490. doi: 10.7448/IAS.17.4.19490.
46. Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b study. *The Lancet HIV* 2017; 4(12):e536-e546. doi: 10.1016/S2352-3018(17)30095-4.
47. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses M-A et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70(5):515–9. doi: 10.1097/QAI.0000000000000790.
48. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; 369(19):1807–18. doi: 10.1056/NEJMoa1215541.
49. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, Zhang F, Hidalgo JA, Mamedova E et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2019; 19(3):253–64. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30036-2.
50. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *The Lancet* 2013; 382(9893):700–8. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61221-0.
51. Lopes S, O'Day K, Meyer K, van Stiphout J, Punekar Y, Radford M et al. Comedication prescription patterns and potential for drug-drug interactions with antiretroviral therapy in

- people living with human immunodeficiency virus type 1 infection in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2020; 29(3):270–8. doi: 10.1002/pds.4928.
52. Stellbrink H-J, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F et al. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013; 27(11):1771–8. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283612419.
53. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2013; 13(11):927–35. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70257-3.
54. European Medicines Agency. Tivicay EPAR Extension, 15 Dezember 2016 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tivicay-h-c-002753-x-0018-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf.
55. European Medicines Agency. EPAR Tivicay, 2021.
56. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection; 2016 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-treatment-hiv-infection_en.pdf.
57. European Medicines Agency. ICH E11(R1) guideline on clinical trial investigation of medicinal products in the pediatric population - Step 5 2018 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.ceic.pt/documents/20727/20839/ICH+E11%28R1%29+guideline+on+clinical+investigation+of+medicinal+products+in+the+pediatric+population/539989ee-3782-4093-a90e-fd3241c59e6a>.
58. Waalewijn H. Pharmacokinetics of dolutegravir 5mg dispersible tablets in children weighing 6 to < 20kg dosed using WHO weight bands; Abstract WEAB0401LB; IAS 2019 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: <http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4782>.
59. Bollen PDJ, Moore CL, Mujuru HA, Makumbi S, Kekitiinwa AR, Kaudha E et al. Simplified dolutegravir dosing for children with HIV weighing 20 kg or more: pharmacokinetic and safety substudies of the multicentre, randomised ODYSSEY trial. *The Lancet HIV* 2020; 7(8):e533–e544. doi: 10.1016/S2352-3018(20)30189-2.
60. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection; 2020 [Zuletzt geprüft am 11.12.2020]. Verfügbar unter: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/PediatricGuidelines.pdf>.
61. World Health Organisation, Unitaid. Toolkit for research and development of paediatric antiretroviral drugs and formulations; Juli 2018 [Zuletzt geprüft am 07.12.2020].

Verfügbar unter: <https://www.who.int/hiv/pub/research-dev-toolkit-paediatric-arv-drug-formulation/en/>.

62. Robert Koch-Institut. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Epidemiologisches Bulletin 48/2020, Stand Ende 2019; 26. November 2020 [Zuletzt geprüft am 03.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2020/48/Tabelle.html;jsessionid=9661D1595C7242C06F607D0C1A25B983.internet052?nn=2371176>.
63. Robert Koch-Institut. Abfrageparameter SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum 03.12.2020.
64. Statistisches Bundesamt. DESTATIS, GENESIS-Online Datenbank, 23211-0003: Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen, Altersgruppen. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis> [Zuletzt geprüft am 03.12.2020].
65. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung, Kennzahlen und Faustformeln, Stand Juli 2020 [Zuletzt geprüft am 11.09.2020]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
66. Statistisches Bundesamt. DESTATIS, GENESIS-Online Datenbank; 12411-0001, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2019. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand> [Zuletzt geprüft am 11.09.2020].
67. ViiV Healthcare GmbH. Berechnungen der Zielpopulation Dolutegravir; 2020.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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 3-16 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 3.2.5). 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 3-16: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht (vgl. Tabelle 3-17)	365	1
	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren			
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapienaive Kinder				
Lopinavir/Ritonavir ¹	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche	365	1
Nevirapin ²	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche	365	1
Raltegravir ³	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapieerfahrene Kinder				
Atazanavir/Ritonavir ⁴	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Darunavir/Ritonavir ⁵	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1

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

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)
	Wochen bis < 6 Jahren			
Efavirenz ⁶	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Lopinavir/Ritonavir ¹	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche	365	1
Nevirapin ²	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche	365	1
Raltegravir ³	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365	1
Die hier aufgeführten Arzneimittel werden jeweils als dritte Substanz in Kombination mit einer antiretroviralen Sockeltherapie angewandt. Die Sockeltherapie ist für alle hier aufgeführten Arzneimittel gleich und wird daher nicht gesondert aufgelistet.				
¹ Zugelassen ab der 42. Schwangerschaftswoche oder ab 14 Lebenstagen				
² Zugelassen ab Geburt				
³ Zugelassen ab Geburt				
⁴ Zugelassen ab 3 Monaten				
⁵ Zugelassen ab 3 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 15 kg				
⁶ Zugelassen ab 3 Monaten				
HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1				
<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 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlung einer HIV-1-Infektion erfordert eine lebenslange und ununterbrochene Therapie (1). Entsprechend ist eine tägliche Behandlung mit antiretroviralen Arzneimitteln indiziert.

Sowohl Dolutegravir als auch die dargestellten Optionen der zVT müssen in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Rahmen einer ART angewendet werden (1). Ein ART-Regime besteht aus einer Sockeltherapie mit zwei NRTI (Backbone) und einer dritten Substanz (siehe Abschnitt 3.2.1). Die Sockeltherapie unterscheidet sich zwischen Dolutegravir und der zVT nicht, sodass sich auch die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT diesbezüglich nicht unterscheiden. Dementsprechend werden in Tabelle 3-16 nur die Arzneimittel aufgeführt, die die Sockeltherapie im Rahmen einer ART ergänzen. Dies entspricht dem Vorgehen in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Dolutegravir (2, 3).

Zu bewertendes Arzneimittel Dolutegravir

Dolutegravir wird in Kombination mit weiteren Wirkstoffen im Zuge einer ART zur Behandlung der Infektion mit HIV-1 eingesetzt (4). Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf die Indikationserweiterung für Kinder von ≥ 4 Wochen sowie die für diese Population zugelassene Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (4). Die Angaben zur Dosierung und zum Behandlungsmodus von Dolutegravir in dieser Altersgruppe sind der Fachinformation entnommen. Dolutegravir wird entsprechend den WHO-Gewichtsbändern abhängig vom Körpergewicht dosiert; die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation ist in Tabelle 3-17 dargestellt. Die Behandlung mit Dolutegravir ist ab einem Körpergewicht von 3 kg möglich.

Tabelle 3-17: Dosierungsempfehlung Dolutegravir für Kinder entsprechend den WHO-Gewichtsbändern

Körpergewicht (kg)	Dosis
3 bis < 6	5 mg einmal täglich
6 bis < 10	
< 6 Monate	10 mg einmal täglich (Alternative Dosierungsempfehlung: 5 mg zweimal täglich)
> 6 Monate	15 mg einmal täglich (Alternative Dosierungsempfehlung: 10 mg zweimal täglich)
10 bis < 14	20 mg einmal täglich (Alternative Dosierungsempfehlung: 10 mg zweimal täglich)
14 bis < 20	25 mg einmal täglich (Alternative Dosierungsempfehlung: 15 mg zweimal täglich)
20 oder mehr	30 mg einmal täglich (Alternative Dosierungsempfehlung: 15 mg zweimal täglich)
Quelle: (4)	

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Die Angaben in Tabelle 3-16 zum Behandlungsmodus für die zVT sind den zugehörigen Fachinformationen entnommen (5–18).

Bei therapienaiven Patienten sind die relevanten Wirkstoffe Lopinavir/Ritonavir, Nevirapin oder Raltegravir (alphabetische Reihenfolge). Für therapieerfahrene Patienten ist die zVT eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 3.1). Daher werden als Arzneimittel der zVT für therapieerfahrene Patienten sämtliche für diese Altersgruppe zugelassenen Wirkstoffe außer NRTI (Sockeltherapie) aufgeführt. Eine vollständige Auflistung aller zugelassenen Arzneimittel für Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren findet sich auch in Abschnitt 3.2.1, Tabelle 3-7.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: 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)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Dolutegravir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht (vgl. Tabelle 3-17)	365
	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren		
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapienaive Kinder			
Lopinavir/Ritonavir ¹	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Nevirapin ²	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche	365
Raltegravir ³	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapieerfahrene Kinder			
Atazanavir/Ritonavir ⁴	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1- Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Darunavir/Ritonavir ⁵	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1- Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Efavirenz ⁶	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1- Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Lopinavir/Ritonavir ¹	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1- Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche	365
Nevirapin ²	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1- Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche	365
Raltegravir ³	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1- Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
¹ Zugelassen ab der 42. Schwangerschaftswoche oder ab 14 Lebenstagen ² Zugelassen ab Geburt ³ Zugelassen ab Geburt ⁴ Zugelassen ab 3 Monaten ⁵ Zugelassen ab 3 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 15 kg			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
⁶ Zugelassen ab 3 Monaten			
HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1			
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	365	Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Untere Grenze: 5 mg Obere Grenze: 30 mg	Untere Grenze: $0,005 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 1,825 \text{ g}$ Obere Grenze: $0,03 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 10,95 \text{ g}$
	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie - Therapienaive Kinder				
Lopinavir/Ritonavir ¹	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	365	Lösung zum Einnehmen	
			Untere Grenze: 96 mg/24 mg Obere Grenze: 800 mg/200 mg	Untere Grenze: $0,096 \text{ g}/0,024 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 35,04 \text{ g}/8,76 \text{ g}$ Obere Grenze: $0,8 \text{ g}/0,2 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 292 \text{ g}/73 \text{ g}$
			Filmtablette (ab 2 Jahren)	
			Untere Grenze: 400 mg/100 mg Obere Grenze: 800 mg/200 mg	Untere Grenze: $0,4 \text{ g}/0,1 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 146 \text{ g}/36,5 \text{ g}$ Obere Grenze: $0,8 \text{ g}/0,2 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 292 \text{ g}/73 \text{ g}$
Nevirapin	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	365	Suspension zum Einnehmen	
			Untere Grenze: Einleitungsphase: 12 mg Erhaltungsdosis: 42 mg Obere Grenze: Einleitungsphase: 200 mg Erhaltungsdosis: 400 mg	Untere Grenze: $0,012 \text{ g} \times 14 \text{ Tage} + 0,042 \text{ g} \times 351 \text{ Tage} = 14,91 \text{ g}$ Obere Grenze: $0,2 \text{ g} \times 14 \text{ Tage} + 0,4 \text{ g} \times 351 \text{ Tage} = 143,2 \text{ g}$
			Retardtablette* (ab 3 Jahren und Körpergewicht von $\geq 12,5 \text{ kg}$)	
			Untere Grenze: Einleitungsphase*: 50 mg	Untere Grenze: $0,05 \text{ g} \times 14 \text{ Tage}^* + 0,2 \text{ g} \times 351 \text{ Tage} = 70,2 \text{ g}$

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Erhaltungsdosis: 200 mg Obere Grenze: Einleitungsphase*: 200 mg Erhaltungsdosis: 400 mg	Obere Grenze: $0,2 \text{ g} \times 14 \text{ Tage}^* + 0,4 \text{ g} \times 351 \text{ Tage} = 143,2 \text{ g}$
Raltegravir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	365	Granulat zum Herstellen einer Suspension zum Einnehmen	
			Untere Grenze: 50 mg Obere Grenze: 200 mg	Untere Grenze: $0,05 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 18,25 \text{ g}$ Obere Grenze: $0,2 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$
			Katablette (Körpergewicht $\geq 11 \text{ kg}$)	
			Untere Grenze: 150 mg Obere Grenze: 600 mg	Untere Grenze: $0,15 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 54,75 \text{ g}$ Obere Grenze: $0,6 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 219 \text{ g}$
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapieerfahrene Kinder				
Atazanavir/Ritonavir ²	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	365	Pulver zum Einnehmen	
			Untere Grenze: Atazanavir: 200 mg Ritonavir: 80 mg Obere Grenze: Atazanavir: 300 mg Ritonavir: 100 mg	Untere Grenze: Atazanavir: $0,2 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$ Ritonavir: $0,08 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 29,2 \text{ g}$ Obere Grenze: Atazanavir: $0,3 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 109,5 \text{ g}$ Ritonavir: $0,1 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 36,5 \text{ g}$
Darunavir/Ritonavir ²		365	Suspension zum Einnehmen	

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren		Untere Grenze: Darunavir: 600 mg Ritonavir: 100 mg Obere Grenze: Darunavir: 1200 mg Ritonavir: 200 mg	Untere Grenze: Darunavir: $0,6 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 219 \text{ g}$ Ritonavir: $0,1 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 36,5 \text{ g}$ Obere Grenze: Darunavir: $1,2 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 438 \text{ g}$ Ritonavir: $0,2 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$
			Filmtablette	
			Untere Grenze: Darunavir: 600 mg Ritonavir: 100 mg Obere Grenze: Darunavir: 1200 mg Ritonavir: 200 mg	Untere Grenze: Darunavir: $0,6 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 219 \text{ g}$ Ritonavir: $0,1 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 36,5 \text{ g}$ Obere Grenze: Darunavir: $1,2 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 438 \text{ g}$ Ritonavir: $0,2 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$
Efavirenz	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	365	Hartkapseln	
			Untere Grenze: 100 mg Obere Grenze: 600 mg	Untere Grenze: $0,1 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 36,5 \text{ g}$ Obere Grenze: $0,6 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 219 \text{ g}$
Lopinavir/Ritonavir ¹	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	365	Lösung zum Einnehmen	
			Untere Grenze: 96 mg/24 mg Obere Grenze: 1066 mg/ 266 mg	Untere Grenze: $0,096 \text{ g}/0,024 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 35,04 \text{ g}/8,76 \text{ g}$ Obere Grenze: $1,066 \text{ g}/0,266 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 389,09 \text{ g}/97,09 \text{ g}$
			Filmtablette (ab 2 Jahren)	

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Untere Grenze: 400 mg/100 mg Obere Grenze: 1000 mg/250 mg	Untere Grenze: $0,4 \text{ g}/0,1 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 146 \text{ g}/36,5 \text{ g}$ Obere Grenze: $1 \text{ g}/0,25 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 365 \text{ g}/91,25 \text{ g}$
Nevirapin	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	365	Suspension zum Einnehmen Untere Grenze: Einleitungsphase: 12 mg Erhaltungsdosis: 42 mg Obere Grenze: Einleitungsphase: 200 mg Erhaltungsdosis: 400 mg	Untere Grenze: $0,012 \text{ g} \times 14 \text{ Tage} + 0,042 \text{ g} \times 351 \text{ Tage} = 14,91 \text{ g}$ Obere Grenze: $0,2 \text{ g} \times 14 \text{ Tage} + 0,4 \text{ g} \times 351 \text{ Tage} = 143,2 \text{ g}$
			Retardtablette* (ab 3 Jahren und Körpergewicht von $\geq 12,5 \text{ kg}$)	
			Untere Grenze: Einleitungsphase*: 50 mg Erhaltungsdosis: 200 mg Obere Grenze: Einleitungsphase*: 200 mg Erhaltungsdosis: 400 mg	Untere Grenze: $0,05 \text{ g} \times 14 \text{ Tage} + 0,2 \text{ g} \times 351 \text{ Tage} = 70,2 \text{ g}$ Obere Grenze: $0,2 \text{ g} \times 14 \text{ Tage} + 0,4 \text{ g} \times 351 \text{ Tage} = 143,2 \text{ g}$
Raltegravir	Therapieerfahrene	365	Granulat zum Herstellen einer Suspension zum Einnehmen	

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren		Untere Grenze: 50 mg Obere Grenze: 200 mg	Untere Grenze: $0,05 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 18,25 \text{ g}$ Obere Grenze: $0,2 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$
			Kautablette (Körpergewicht $\geq 11 \text{ kg}$)	
			Untere Grenze: 150 mg Obere Grenze: 600 mg	Untere Grenze: $0,15 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 54,75 \text{ g}$ Obere Grenze: $0,6 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 219 \text{ g}$
¹ Kann als Fixkombination KALETRA (Lopinavir/Ritonavir) verabreicht werden. ² Ritonavir, welches für Kinder ≥ 2 Jahre zugelassen ist, wird separat verabreicht. * Behandlung mit der Suspension zum Einnehmen während der Einleitungsphase, da Retardtabletten nicht zur Therapieeinleitung geeignet sind				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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).

Zu bewertendes Arzneimittel Dolutegravir

Die Dosierung von Dolutegravir für Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren ist gewichtsabhängig (siehe auch Tabelle 3-17). Entsprechend wird der Verbrauch von Dolutegravir als Spanne zwischen der minimalen Dosis (5 mg einmal täglich, für Kinder mit Körpergewicht von 3 kg bis < 6 kg) und der maximalen Dosis (30 mg einmal täglich, für Kinder mit Körpergewicht > 20 kg) angegeben (4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Die Angaben für die zVT wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (5–18). Da alle Wirkstoffe der zVT in der hier relevanten Population der Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren körperlsgewichtsabhängig dosiert werden können, wurden für die Angaben zur Dosierung eine untere sowie eine obere Grenze gemäß Fachinformation aufgeführt, wobei analog zu Dolutegravir als Minimum ein Körpergewicht von 3 kg

angenommen wurde. Zu beachten ist, dass viele Arzneimittel der zVT in verschiedenen Darreichungsformen zugelassen sind, zum Teil für unterschiedliche Altersgruppen. Dieser Umstand ist in Tabelle 3-19 berücksichtigt.

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/Ritonavir ist als Kombinationspräparat verfügbar. Dabei sind sowohl eine Lösung zum Einnehmen erhältlich als auch Filmtabletten in den Wirkstärken 100 mg/25 mg und 200 mg/50 mg.

Die Lösung zum Einnehmen ist ab einem Alter von 2 Wochen zugelassen. Für Kinder im Alter von 2 Wochen bis 6 Monaten empfiehlt die Fachinformation eine Dosierung von 16 mg/4 mg pro Kilogramm Körpergewicht zweimal täglich. Ausgehend von einem Minimalgewicht von 3 kg (analog zum zu bewertenden Arzneimittel Dolutegravir, welches ab 3 kg Körpergewicht angewendet werden kann) ergibt sich eine untere Grenze des täglichen Verbrauchs von 96 mg/24 mg (zweimal täglich 48 mg/12 mg), was einem Jahresverbrauch von 35,04 g/8,76 g entspricht. Als Obergrenze ergibt sich auf Basis der Maximaldosis gemäß Fachinformation (400 mg/100 mg zweimal täglich) ein jährlicher Verbrauch von 292 g/73 g.

Filmtabletten der Kombination Lopinavir/Ritonavir sind erst ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen. Untere Grenze der täglichen Dosis ist die Gabe von 200 mg/50 mg zweimal täglich, was einem Jahresgesamtverbrauch von 146 g/36,5 g entspricht. Als obere Verbrauchsgrenze wird auch hier von der Höchstdosis ausgegangen, die mit 400 mg/100 mg zweimal täglich angegeben ist. Als obere Grenze ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 292 g/73 g.

Nevirapin

Der Wirkstoff Nevirapin ist in zwei Darreichungsformen verfügbar: als Suspension zum Einnehmen und in Form von Retardtabletten. Beide Darreichungsformen werden zunächst für 14 Tage einmal täglich in reduzierter Dosierung verabreicht (Einleitungsphase), im Anschluss in höherer Dosis und zweimal täglich. Dies wird auch bei der Berechnung des Jahresverbrauchs berücksichtigt.

Die Suspension zum Einnehmen wird Kindern unter 8 Jahren initial für 14 Tage in einer Dosis von 4 mg/kg einmal täglich verabreicht. Anschließend werden zweimal täglich 7 mg/kg eingenommen. Zur Berechnung der Dosisuntergrenze wird analog zur Berechnung bei Dolutegravir von einem Minimalgewicht von 3 kg ausgegangen. Daraus ergibt sich eine untere Grenze des Jahresverbrauchs von 14,91 g. Die obere Verbrauchsgrenze entspricht der Dosierung für Patienten im Alter von < 16 Jahren, die während der Einleitungsphase 200 mg Nevirapin täglich und anschließend die maximale Gesamttagesdosis von 400 mg erhalten. Als Obergrenze leitet sich hieraus ein Jahresverbrauch von 143,2 g ab.

Weiterhin ist Nevirapin für Patienten ab 3 Jahren in Form einer Retardtablette verfügbar. Diese ist jedoch nicht zur Einleitung der Therapie mit Nevirapin geeignet (9). Daher kommen für die Einleitungsphase nur die Suspension zum Einnehmen oder Filmtabletten in Frage. Nevirapin als Filmtablette ist jedoch erst ab einem Körpergewicht von 50 kg zugelassen und daher für die Zielpopulation nicht relevant, da nicht davon auszugehen ist, dass Kinder im Alter von bis zu

6 Jahren ein Körpergewicht von 50 kg oder mehr aufweisen. Entsprechend wird bei der Berechnung des Jahresverbrauchs von Nevirapin als Retardtablette eine 14-tägige Therapieeinleitung mit der Suspension zum Einnehmen berücksichtigt. Als untere Verbrauchsgrenze wird von einem Körpergewicht von 12,5 kg ausgegangen, da dies die unterste in der Fachinformation zur Retardtablette genannte Dosisempfehlung repräsentiert. Während der Einleitungsphase (Behandlung mit Nevirapin als Suspension) entspricht die untere Grenze der Dosierung einmal täglich 50 mg, anschließend (Behandlung mit Nevirapin als Retardtablette) 200 mg täglich. Unter Einbezug einer 14-tägigen Einleitungsphase beträgt die Untergrenze des Jahresverbrauchs somit 70,2 g. Die obere Grenze des Jahresverbrauchs basiert auf der maximalen Tagesdosis (einmal täglich 200 mg während der Einleitungsphase, anschließend einmal täglich 400 mg) und beträgt somit 143,3 g.

Raltegravir

Auch Raltegravir ist in verschiedenen Darreichungsformen verfügbar. Für die Zielpopulation kommt eine Anwendung als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sowie als Kautablette in den Wirkstärken 25 mg oder 100 mg in Frage.

In der Formulierung als Granulat berechnet sich die untere Grenze des Jahresverbrauchs einer Behandlung mit Raltegravir ausgehend von einem Alter von ≥ 4 Wochen und einem Körpergewicht von 3 kg. Die entsprechend empfohlene Dosis beträgt 25 mg zweimal täglich, woraus sich eine Untergrenze des Jahresverbrauchs von 18,25 g ergibt. Obere Grenze für eine Behandlung mit Raltegravir als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist ein Körpergewicht von 20 kg, dabei ist eine Dosis von 100 mg zweimal täglich anzuwenden. Demnach beträgt die obere Grenze des Jahresverbrauchs 73 g. Patienten mit einem Gewicht von 11 – 20 kg können bereits auf die Darreichungsform als Kautablette zurückgreifen.

Bei Darreichung von Raltegravir in Form einer Kautablette wird für die untere Dosisgrenze ein Körpergewicht von 11 kg angenommen, da diese Darreichungsform erst ab diesem Gewicht zugelassen ist. Die hierfür empfohlene Dosis beträgt 75 mg zweimal täglich. Hieraus ergibt sich eine Untergrenze des Jahresverbrauchs von 54,75 g. Die Höchstdosis für Raltegravir in Form einer Kautablette beträgt bei Kindern und Jugendlichen 300 mg zweimal täglich. Somit beträgt die obere Grenze des Jahresverbrauchs 219 g.

Atazanavir/Ritonavir

Ein Kombinationspräparat von Atazanavir mit Ritonavir ist für die Zielpopulation derzeit nicht zugelassen. Atazanavir und Ritonavir müssen deswegen separat eingenommen werden. Die zu kombinierende Dosis von Ritonavir ist in der Fachinformation zu Atazanavir angegeben und wird für die Dosisberechnungen dementsprechend einbezogen.

Atazanavir ist in der Darreichungsform eines Pulvers zum Einnehmen verfügbar, welches ab einem Alter von 3 Monaten und einem Körpergewicht von mindestens 5 kg zugelassen ist. Ausgehend davon entspricht die untere Dosisgrenze 200 mg einmal täglich und 80 mg Ritonavir einmal täglich. Daraus ergibt sich eine untere Grenze des Jahresverbrauchs von 73 g Atazanavir und 29,2 g Ritonavir. Die Dosisobergrenze beträgt 300 mg Atazanavir und 100 mg

Ritonavir einmal täglich für Kinder ab einem Körpergewicht von 35 kg. Die obere Grenze der Jahresdosis entspricht somit 109,5 g Atazanavir und 36,5 g Ritonavir.

Darunavir/Ritonavir

Ein Kombinationspräparat von Darunavir mit Ritonavir ist für die Zielpopulation derzeit nicht zugelassen. Atazanavir und Ritonavir müssen deswegen separat eingenommen werden. Die zu kombinierende Dosis von Ritonavir ist in der Fachinformation zu Darunavir angegeben und wird für die Dosisberechnungen dementsprechend einbezogen. Darunavir ist in zwei verschiedenen Darreichungsformen verfügbar: als Suspension zum Einnehmen und als Filmtablette in den Wirkstärken 75 mg, 150 mg und 600 mg. Beide Formulierungen sind für Kinder ab 3 Jahren und ab einem Körpergewicht von mindestens 15 kg zugelassen. Dargestellt werden nachfolgend die Dosisempfehlungen für therapieerfahrene Patienten, da Darunavir nur für diese Patienten eine zVT-Option darstellt.

Darunavir als Suspension zum Einnehmen kann einmal täglich angewendet werden, sofern der Patient nicht mit einem Virus infiziert ist, welches eine mit Darunavir-Resistenz assoziierte Mutation besitzt, und er darüber hinaus weniger als 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml und $\geq 100 \times 10^3$ CD4⁺-Zellen/ μ l aufweist. In diesem Fall entspricht die untere Dosisgrenze 600 mg Darunavir und 100 mg Ritonavir. Es ergibt sich eine untere Grenze des Jahresverbrauchs von 219 g Darunavir und 36,5 g Ritonavir. Die obere Grenze der Dosierung wird für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg und einem zweimal täglichen Dosierungsschema berechnet: Die Tagesdosis beträgt dann 600 mg Darunavir und 100 mg Ritonavir zweimal täglich, was gleichzeitig der empfohlenen Dosis für Erwachsene entspricht. Daraus ergibt sich eine Obergrenze des Jahresverbrauchs von 438 g Darunavir und 73 g Ritonavir.

In der Darreichungsform als Filmtablette kann ebenfalls ein einmal tägliches Dosierungsschema angewandt werden, wofür die gleichen Voraussetzungen wie bei Behandlung mit Darunavir als Suspension zum Einnehmen gelten. Die untere Grenze der Dosisempfehlung sind 600 mg Darunavir und 100 mg Ritonavir einmal täglich. Dies ergibt eine Untergrenze des Jahresverbrauchs von 219 g Darunavir und 36,5 g Ritonavir. Auch bei dieser Darreichungsform entspricht die obere Dosisgrenze 600 mg Darunavir und 100 mg Ritonavir zweimal täglich, woraus sich eine obere Grenze der Jahresdosis von 438 g Darunavir und 73 g Ritonavir errechnet.

Efavirenz

Der Wirkstoff Efavirenz ist für Kinder ab einem Alter von 3 Monaten zugelassen und als Hartkapseln in den Wirkstärken 50 mg, 100 mg und 200 mg für die hier relevante pädiatrische Population erhältlich.

Als untere Grenze der Dosierung ist für Kinder mit einem Körpergewicht von 3,5 kg bis < 5 kg eine einmal tägliche Anwendung von 100 mg Efavirenz angegeben. Daraus ergibt sich eine untere Grenze der Jahresdosis von 36,5 g. Die obere Dosierungsgrenze für Kinder ab einem Körpergewicht von 40 kg entspricht der Erwachsenenendosis und beträgt 600 mg einmal täglich. (Sofern Efavirenz zusammen mit Rifampicin bei Patienten mit einem Gewicht von mindestens 50 kg angewendet wird, wäre eine Dosiserhöhung vorgesehen. Jedoch ist nicht davon

auszugehen, dass dieses Gewicht von Patienten der Altersgruppe von 4 Wochen bis < 6 Jahren erreicht wird.) Die obere Grenze der Jahresdosis beträgt demnach 219 g.

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dolutegravir	TIVICAY (ViiV Healthcare) Tablette zur Herstellung einer Suspension Wirkstärke: 5 mg 60 Stück	143,36 € [145,13 € – 1,77 € ^a]
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapienaive Kinder		
Lopinavir/Ritonavir	KALETRA (AbbVie) Lösung zum Einnehmen Wirkstärke: 80 mg/ 20 mg/ml 5 × 60 ml	691,98 € [792,66 € – 1,77 € ^a – 37,09 € ^b – 61,82 € ^c]
	KALETRA (AbbVie) Filmtabletten Wirkstärke 100 mg/25 mg 60 Stück	194,97 € [223,65 € – 1,77 € ^a – 10,09 € ^b – 16,82 € ^c]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
	LOPINA VIR/RITONA VIR ACCORD (Accord Healthcare) Filmtablette Wirkstärke 200 mg/50 mg 360 Stück	1.839,59 € [1.933,18 € – 1,77 € ^a – 91,82 € ^b]
Nevirapin	VIRAMUNE (Boehringer Ingelheim) Suspension zum Einnehmen Wirkstärke: 50 mg/5 ml 240 ml VIRAMUNE (Boehringer Ingelheim) Retardtabletten Wirkstärke: 100 mg 90 Stück	108,36€ [115,94 € – 1,77 € ^a – 5,81 € ^b] 317,98 € [335,13 € – 1,77 € ^a – 15,38 € ^b]
Raltegravir	ISENTRESS (MSD Sharp & Dohme) Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Wirkstärke: 100 mg 60 Stück ISENTRESS (MSD Sharp & Dohme) Kautabletten Wirkstärke: 25 mg 60 Stück ISENTRESS (MSD Sharp & Dohme) Kautabletten Wirkstärke: 100 mg 60 Stück	215,65 € [229,52 € – 1,77 € ^a – 12,10 € ^b] 60,87 € [65,66 € – 1,77 € ^a – 3,02 € ^b] 215,65 € [229,52€ – 1,77 € ^a –12,10 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapieerfahrene Kinder		
Atazanavir/Ritonavir	REYATAZ (Bristol-Myers Squibb) Pulver zum Einnehmen Wirkstärke: 50 mg 30 Stück NORVIR (AbbVie) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Wirkstärke: 100 mg 30 Stück RITONA VIR ACCORD (Accord Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 100 mg 90 Stück	148,42 € [158,35 € – 1,77 € ^a – 8,16 € ^b] 53,90 € [62,14 € – 1,77 € ^a – 2,43 € ^b – 4,04 € ^c] 120,11 € [127,40 € – 1,77 € ^a – 5,52 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Darunavir/Ritonavir	<p>PREZISTA (Janssen-Cliag) Suspension zum Einnehmen Wirkstärke: 100 mg/ml 200 ml</p> <p>DARUNAVIR MYLAN (Mylan Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 600 mg 60 Stück</p> <p>NORVIR (AbbVie) Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Wirkstärke: 100 mg 30 Stück</p> <p>RITONAVIR ACCORD (Accord Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 100 mg 90 Stück</p>	<p>705,16 € [747,72 € – 1,77 €^a – 40,79 €^b]</p> <p>472,93 € [497,80 € – 1,77 € – 23,10 €]</p> <p>53,90 € [62,14 € – 1,77 €^a – 2,43 €^b – 4,04 €^c]</p> <p>120,11 € [127,40 € – 1,77 €^a – 5,52 €^b]</p>
Efavirenz	<p>SUSTIVA (Bristol-Myers Squibb) Hartkapseln Wirkstärke: 50 mg 30 Stück</p> <p>SUSTIVA (Bristol-Myers Squibb) Hartkapseln Wirkstärke: 100 mg 30 Stück</p> <p>SUSTIVA (Bristol-Myers Squibb) Hartkapseln Wirkstärke: 200 mg 90 Stück</p>	<p>43,23 € [46,99 € – 1,77 €^a – 1,99 €^b]</p> <p>75,53 € [82,92 € – 1,77 €^a – 3,98 €^b – 1,64 €^d]</p> <p>416,62 € [442,26 € – 1,77 €^a – 23,87 €^b]</p>
Lopinavir/Ritonavir	<p>KALETRA (AbbVie) Lösung zum Einnehmen Wirkstärke: 80 mg/ 20 mg/ml 5 × 60 ml</p> <p>LOPINAVIR/RITONAVIR ACCORD (Accord Healthcare) Filmtablette Wirkstärke 200 mg/50 mg 360 Stück</p>	<p>691,98 € [792,66 € – 1,77 €^a – 37,09 €^b – 61,82 €^c]</p> <p>1.839,59 € [1.933,18 € – 1,77 €^a – 91,82 €^b]</p>
Nevirapin	<p>VIRAMUNE (Boehringer-Ingelheim) Suspension zum Einnehmen Wirkstärke: 50 mg/5 ml 240 ml</p>	<p>108,36€ [115,94 € – 1,77 €^a – 5,81 €^b]</p>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
	VIRAMUNE (Boehringer-Ingelheim) Retardtabletten Wirkstärke: 100 mg 90 Stück	317,98 € [335,13 € – 1,77 € ^a – 15,38 € ^b]
Raltegravir	ISENTRESS (MSD Sharp & Dohme) Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen Wirkstärke: 100 mg 60 Stück ISENTRESS (MSD Sharp & Dohme) Kautabletten Wirkstärke: 25 mg 60 Stück ISENTRESS (MSD Sharp & Dohme) Kautabletten Wirkstärke: 100 mg 60 Stück	215,65 € [229,52 € – 1,77 € ^a – 12,10 € ^b] 60,87 € [65,66 € – 1,77 € ^a – 3,02 € ^b] 215,65 € [229,52 € – 1,77 € ^a – 12,10 € ^b]
<p>a: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung.</p> <p>b: Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>c: Rabatt für wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 6 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>d: Preisermäßigungs-Rabatt nach § 130a Absatz 3a SGB V des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>Quelle: Lauer-Taxe, Stand 15.01.2021 (19)</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch</p>		

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

Die Kosten für die Sockeltherapie werden nicht mit angegeben. Für den Vergleich der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT ist die Sockeltherapie nicht relevant, da sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die zVT in Kombination mit einer antiretroviralen Sockeltherapie bestehend aus zwei NRTI angewendet werden (1).

Zu bewertendes Arzneimittel Dolutegravir

Für Dolutegravir in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und der Wirkstärke 5 mg wurde der Preis für die Packung mit 60 Tabletten angegeben, die in Verbindung mit der Indikationserweiterung und der Markteinführung der neuen Darreichungsform auf den Markt gebracht wird.

Tabelle 3-20 beinhaltet die Kosten für die GKV des zu bewertenden Wirkstoffes Dolutegravir auf Basis des Apothekenverkaufspreises inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.) abzüglich

gesetzlich vorgeschriebener Rabatte nach § 130 SGB V. Der Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 7 % des Abgabepreises wurde abgelöst und entfällt daher.

Für Dolutegravir (TIVICAY) ergeben sich demnach folgende Kosten pro Packung für die GKV:

TIVICAY, Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 5 mg, 60 Stück

- Apothekenabgabepreis = 145,13 €
- Apothekenrabatt gemäß §130 SGB V = 1,77 €

Daraus ergeben sich die Kosten der GKV pro Packung von 143,36 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurde jeweils die wirtschaftlichste (in der Regel größte) Packung gewählt. Importarzneimittel wurden nicht einbezogen. Darüber hinaus wurde berücksichtigt, dass die Arzneimittel entsprechend der gewichtsabhängigen Dosierung in verschiedenen Wirkstärken zum Einsatz kommen können. Sofern verfügbar wurden Darreichungsformen angegeben, welche bei Säuglingen und Kleinkindern eingesetzt werden können, die noch nicht zur Einnahme von Tabletten im Stande sind.

Da bei Säuglingen und Kleinkindern zur Unterstützung der Therapietreue und Vereinfachung des ART-Regimes die Zahl der einzeln einzunehmenden Arzneimittel bestmöglich reduziert werden sollte, wurden – sofern zugelassen und verfügbar – Kombinationspräparate anstelle von Einzelpräparaten dargestellt.

Die in Tabelle 3-20 angegebenen Preise basieren auf der Lauer-Taxe Stand 15.01.2021 (19).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung

sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2.5). 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	Keine	Keine
	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren			
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapienaive Kinder				
Lopinavir/Ritonavir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	Keine	Keine
Nevirapin	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	Keine	Keine
Raltegravir	Therapienaive Kinder mit HIV-	Keine	Keine	Keine

	1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren			
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapieerfahrene Kinder				
Atazanavir/Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	Keine	Keine
Darunavir/Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	Keine	Keine
Efavirenz	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	Keine	Keine
Lopinavir/Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	Keine	Keine
Nevirapin	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	Keine	Keine
Raltegravir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	Keine	Keine

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation bestehen bei der Anwendung von Dolutegravir und der zVT keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen (4–17).

Auch in den bisherigen Beschlüssen des G-BA im Anwendungsgebiet HIV-1-Infektion wurde dies entsprechend dargestellt (2, 3, 20–23).

Somit sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Die Leitlinien empfehlen allgemein vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie eine genotypische Resistenztestung sowie eine Testung auf HLA-B*5701, um eine optimal wirksame Therapie zu wählen (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 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 3-22: 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 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			

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
Dolutegravir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	0
	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren		
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapienaive Kinder			
Lopinavir/Ritonavir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	0
Nevirapin	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	0
Raltegravir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	0
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapieerfahrene Kinder			
Atazanavir/Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	0
Darunavir/Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	0
Efavirenz	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	0
Lopinavir/Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	0
Nevirapin	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Keine	0
Raltegravir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im	Keine	0

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
	Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren		

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen			
	Therapieerfahrene	TIVICAY 872,11 € – 5.232,64 €	0 €	0 €	872,11 € – 5.232,64 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
	Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren				
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapienaive Kinder					
Lopinavir/ Ritonavir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Lösung zum Einnehmen			1.010,29 € – 8.419,09 €
		KALETRA	0 €	0 €	
		1.010,29 € – 8.419,09 €			
		Filmtablette (ab 2 Jahren)			
		LOPINAVIR/ RITONAVIR ACCORD	0 €	0 €	
		3.730,28 € – 7.460,56 €			
Zweckmäßige Vergleichstherapie – Therapieerfahrene Kinder					
Nevirapin	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Suspension zum Einnehmen			673,19 € – 6.465,48 €
		VIRAMUNE	0 €	0 €	
		673,19 € – 6.465,48 €			
		Retardtablette* (ab 3 Jahren und Körpergewicht von $\geq 12,5$ kg)			
		VIRAMUNE*	0 €	0 €	
		2.511,85 € – 5.086,91 €			
Raltegravir	Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Granulat zum Herstellen einer Suspension zum Einnehmen			657,73 € – 7.871,23 €
		ISENTRESS	0 €	0 €	
		657,73 € – 2.623,74 €			
		Kautablette (ab Körpergewicht ≥ 11 kg)			
		ISENTRESS	0 €	0 €	
		2.221,76 € – 7.871,23 €			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Atazanavir/ Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Pulver zum Einnehmen			7.747,74 € – 11.490,44 €
		Atazanavir: REYATAZ 7.223,11 € – 10.834,66 € Ritonavir: NORVIR (Pulver) 524,63 € – 655,78 €	0 €	0 €	
Darunavir/ Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Suspension zum Einnehmen			3.364,10 € – 16.754,57 €
		Darunavir: PREZISTA 7.721,50 € – 15.443,00 € Ritonavir: NORVIR (Pulver) 655,78 € – 1.311,57 €	0 €	0 €	
		Filmtablette			
		Darunavir: DARUNAVIR MYLAN 2.876,99 € – 5.753,98 € Ritonavir: RITONAVIR ACCORD 487,11 € – 974,23 €	0 €	0 €	
Efavirenz	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Hartkapseln			918,95 € – 5.068,88 €
		SUSTIVA 918,95 € – 5.068,88 €	0 €	0 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Lopinavir/ Ritonavir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Lösung zum Einnehmen			1.010,29 € – 8.419,09 €
		KALETRA 1.010,29 € – 8.419,09 €	0 €	0 €	
		Filmtablette (ab 2 Jahren)			
		LOPINAVIR/ RITONAVIR ACCORD 3.730,28 € – 7.460,56 €	0 €	0 €	
Nevirapin	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Suspension zum Einnehmen			673,19 € – 6.465,48 €
		VIRAMUNE 673,19 € – 6.465,48 €	0 €	0 €	
		Retardtablette* (ab 3 Jahren und Körpergewicht von $\geq 12,5$ kg)			
		VIRAMUNE* 2.511,85 € – 5.086,91 €	0 €	0 €	
Raltegravir	Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren	Granulat zum Herstellen einer Suspension zum Einnehmen			657,73 € – 7.871,23 €
		ISENTRESS 657,73 € – 2.623,74 €	0 €	0 €	
		Kautablette (ab Körpergewicht ≥ 11 kg)			
		ISENTRESS 2.221,76 € – 7.871,23 €	0 €	0 €	
* Behandlung mit der Suspension zum Einnehmen während der Einleitungsphase (VIRAMUNE), da die Retardtablette nicht zur Therapieeinleitung geeignet ist. Quelle: (24)					

Erläuterungen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten

Die in Tabelle 3-24 aufgeführten Jahrestherapiekosten wurden in Abhängigkeit der jeweiligen Darreichungsform der Arzneimittel berechnet. So wurde für Filmtabletten, Hartkapseln oder dispergierbare Tabletten der Preis tablettengenau berechnet. Im Falle einer Darreichung in Form einer Lösung oder Suspension wurde der Preis auf den Milliliter genau berechnet. Bei der

Herleitung der Preise für Arzneimittel, welche in Beutelform abgepackt sind, erfolgte die Berechnung auf den Beutel genau.

Die Berechnungen sind auch in einer Excel-Tabelle dargestellt, die diesem Dossier als Referenz beigelegt ist (24).

Dolutegravir

Die minimalen Kosten ergeben sich bei Anwendung von TIVICAY als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der geringsten empfohlenen Dosierung von 5 mg einmal täglich. Da eine Packung TIVICAY mit 60 Tabletten 143,36 € kostet (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V) ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten von 872,11 €. Die maximalen Kosten ergeben sich bei Anwendung der höchsten empfohlenen Dosis von 30 mg einmal täglich. Entsprechend betragen die maximalen Jahrestherapiekosten 5.232,64 €.

Lopinavir/Ritonavir

Für Kombinationspräparate von Lopinavir/Ritonavir werden die minimalen Jahrestherapiekosten bei Anwendung von KALETRA in der Darreichungsform als Lösung zum Einnehmen (Konzentration 80 mg/20 mg pro ml) in der geringsten empfohlenen Dosierung von 48 mg/12 mg zweimal täglich erreicht. Dies entspricht einem jährlichen Verbrauch von 438 ml. Da der rabattierte Preis von 5×60 ml KALETRA (80 mg/20 mg) 691,98 € beträgt, ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten von 1.010,29 €. Das Maximum der jährlichen Therapiekosten wird bei Anwendung von KALETRA in der Darreichungsform als Lösung zum Einnehmen in der höchsten empfohlenen Dosis von 400 mg/100 mg zweimal täglich erreicht (Jahresverbrauch 3.650 ml) und beträgt entsprechend 8.419,09 €.

Für die Darreichungsform als Filmtablette liegen die Jahrestherapiekosten innerhalb der oben dargestellten Spanne. Hierbei ergibt sich die untere Grenze der Jahrestherapiekosten bei Verwendung von LOPINAVIR/RITONAVIR ACCORD in der Wirkstärke 200 mg/50 mg und der geringsten Dosisempfehlung von 200 mg/50 mg zweimal täglich. Der jährliche Verbrauch liegt damit bei 730 Tabletten. Da eine Packung LOPINAVIR/RITONAVIR ACCORD (200 mg/50 mg) mit einem Inhalt von 360 Tabletten zum rabattierten Preis von 1.839,59 € erhältlich ist, betragen die Kosten für eine entsprechende Therapie 3.730,28 € jährlich. Die maximalen Kosten der Darreichungsform als Filmtablette leiten sich von der maximalen empfohlenen Dosis von 400 mg/100 mg zweimal täglich ab. Diese Dosierung ist am wirtschaftlichsten durch Anwendung von zwei Tabletten LOPINAVIR/RITONAVIR ACCORD in der Wirkstärke 200 mg/50 mg (1.839,59 € pro 360-Tabletten-Packung) zu erreichen. Hieraus ergeben sich maximale Jahrestherapiekosten von 7.460,56 € für die Darreichungsform der Filmtablette.

Nevirapin

Die minimalen Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Nevirapin ergeben sich bei Anwendung von VIRAMUNE als Suspension zum Einnehmen in der geringsten empfohlenen Dosis (initial für 14 Tage 4 mg/kg einmal täglich, anschließend zweimal täglich 7 mg/kg bei

einem Körpergewicht von 3 kg; entspricht 14.910 mg pro Jahr). Die Kosten für 240 ml VIRAMUNE Suspension zum Einnehmen der Wirkstärke 50 mg/ml (10 mg/ml) betragen 108,36 €. Somit ergeben sich minimale Jahrestherapiekosten von 673,15 €. Die maximalen Kosten werden bei Anwendung von VIRAMUNE als Suspension zum Einnehmen erreicht (maximale Dosis für Patienten < 16 Jahren von 200 mg Nevirapin pro Tag während der 14-tägigen Einleitungsphase, anschließend 400 mg pro Tag; entspricht für ein Jahr 143.200 mg bzw. 14.320 ml der Suspension). Es ergeben sich maximale Jahrestherapiekosten von 6.465,48 €.

Die jährlichen Kosten einer Therapie mit Nevirapin in der Darreichungsform als VIRAMUNE Retardtablette liegen innerhalb der oben angegebenen Spanne. Hierbei ist zu beachten, dass die Retardtablette nicht zur Einleitung der Nevirapin-Behandlung eingesetzt werden darf und daher für die Einleitungsphase auf die Darreichung in Form einer Suspension zum Einnehmen zurückgegriffen werden muss. Die Kosten für eine Packung VIRAMUNE Retardtabletten in der Wirkstärke 100 mg mit 90 Stück betragen rabattiert 317,98 €. Für die Darreichungsform als Retardtablette liegen die Jahrestherapiekosten somit zwischen 2.511,85 € (Anwendung der geringsten empfohlenen Dosis bei einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg, 14-tägig einmal täglich 50 mg Nevirapin als Suspension, anschließend 200 mg einmal täglich als Retardtablette; entspricht 70 ml VIRAMUNE Suspension und 702 VIRAMUNE Retardtabletten) und 5.086,91 € (Anwendung der maximalen Tagesdosis, 14-tägig einmal täglich 200 mg Nevirapin als Suspension, anschließend einmal täglich 400 mg als Retardtablette; entspricht 280 ml VIRAMUNE Suspension und 1.404 VIRAMUNE Retardtabletten).

Raltegravir

Die geringsten Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Raltegravir ergeben sich bei Anwendung von ISENTRESS (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) in der geringsten empfohlenen Dosierung (25 mg zweimal täglich, entspricht 183 Beuteln à 100 mg pro Jahr). Eine Packung ISENTRESS Granulat zur Herstellung einer Suspension enthält 60 Beutel à 100 mg und ist zum rabattierten Preis von 215,65 € erhältlich. Demnach ergeben sich minimale Jahrestherapiekosten von 657,73 €.

Die maximalen Jahrestherapiekosten entstehen bei der Anwendung von ISENTRESS in der Darreichungsform als Kautablette entsprechend der empfohlenen Höchstdosis von 300 mg zweimal täglich, was einem Verbrauch von 2.190 Kautabletten pro Jahr entspricht. Bei Kosten von 215,65 € für eine Packung ISENTRESS Kautabletten in der Wirkstärke 100 mg mit 60 Stück ergeben sich hieraus maximale Jahrestherapiekosten von 7.871,23 €.

Atazanavir/Ritonavir

Da kein Kombinationspräparat zur Behandlung mit Atazanavir und Ritonavir verfügbar ist, werden die Jahrestherapiekosten separat berechnet und anschließend addiert. Da Atazanavir für die Zielpopulation ausschließlich als Pulver zum Einnehmen verfügbar ist, wird auch für Ritonavir eine ähnliche kindgerechte Darreichungsform (Pulver) dargestellt.

Minimale Jahrestherapiekosten ergeben sich bei Anwendung von REYATAZ Pulver zum Einnehmen in der Dosisuntergrenze von 200 mg einmal täglich (entspricht 1.460 Beuteln à 50 mg pro Jahr). Eine Packung mit 30 Beuteln zu je 50 mg REYATAZ Pulver zum Einnehmen kostet rabattiert 148,42 €. Hieraus ergeben sich Kosten für Atazanavir von 7.223,11 €. Zu diesen sind die Kosten für Ritonavir bei Anwendung von NORVIR (Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) entsprechend der Dosisuntergrenze von 80 mg einmal täglich zu addieren. Dies entspricht einem Jahresverbrauch von NORVIR von 292 Beuteln à 100 mg. Die Kosten für eine Packung NORVIR 100 mg mit einem Inhalt von 30 Beuteln betragen 53,90 €. Entsprechend ergeben sich für die Behandlung mit Ritonavir minimale Jahrestherapiekosten von 524,63 €. Die gesamten minimalen Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Atazanavir und Ritonavir betragen daher 7.747,74 €.

Die maximalen Jahrestherapiekosten ergeben sich bei Anwendung von REYATAZ (Pulver zum Einnehmen, entsprechend der Dosisobergrenze von 300 mg einmal täglich; entspricht 2.190 Beutel pro Jahr) in Kombination mit NORVIR (Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, entsprechend der Dosisobergrenze von 100 mg einmal täglich; entspricht 365 Beuteln). Hieraus errechnen sich unter Einbezug der oben genannten Preise Therapiekosten von 10.834,66 € (REYATAZ) und 655,78 € (NORVIR) pro Jahr, was in der Summe Jahrestherapiekosten von 11.490,44 € ergibt.

Darunavir/Ritonavir

Für die Behandlung mit Darunavir und Ritonavir steht für die Zielpopulation kein Kombinationspräparat zur Verfügung, weshalb die Jahrestherapiekosten zuerst separat berechnet und anschließend addiert werden.

Minimale Kosten für die Therapie mit Darunavir ergeben sich bei Anwendung von DARUNVAIR MYLAN (Filmtabletten) in der geringsten empfohlenen Dosis von 600 mg einmal täglich. Die Wirkstärke von DARUNVAIR MYLAN Filmtabletten beträgt 600 mg, woraus sich ein jährlicher Verbrauch von 365 Tabletten ergibt. Da eine Packung DARUNVAIR MYLAN Filmtabletten mit 60 Stück zu einem rabattierten Preis von 472,93 € erhältlich ist, ergeben sich jährliche Kosten von 2.876,99 € für die Therapie mit Darunavir. Hierzu kommen die Therapiekosten für Ritonavir. Bei Anwendung von RITONAVIR ACCORD (Filmtabletten) in der geringsten empfohlenen Dosis von 100 mg einmal täglich werden 365 Tabletten in der Wirkstärke 100 mg verbraucht. Bei Kosten von 120,11 € pro Packung RITONAVIR ACCORD mit einem Inhalt von 90 Tabletten ergeben sich hieraus jährliche Kosten von 487,11 €. Somit ergeben sich minimale Jahrestherapiekosten von 3.364,10 € für die Behandlung mit beiden Wirkstoffen.

Die maximalen Jahrestherapiekosten leiten sich aus der Anwendung von PREZISTA (Suspension zum Einnehmen, 100 mg/ml) entsprechend der oberen Dosisgrenze von 600 mg zweimal täglich ab. Dies entspricht einem jährlichen Verbrauch von 4.380 ml PREZISTA Suspension zum Einnehmen bei einer Konzentration von 100 mg/ml. Der rabattierte Preis für 200 ml PREZISTA Suspension zum Einnehmen beträgt 705,16 €, woraus sich jährliche Kosten von 15.443,00 € ergeben. Zusätzlich ergeben sich Kosten für bei Behandlung von NORVIR

(Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen). Entsprechend der Dosisobergrenze von 100 mg Ritonavir zweimal täglich beträgt der jährliche Verbrauch von NORVIR 730 Beutel à 100 mg. Die Kosten für eine Packung NORVIR 100 mg mit einem Inhalt von 30 Beuteln betragen 53,90 €. Somit belaufen sich die maximalen jährlichen Therapiekosten für die Behandlung mit Ritonavir auf 1.311,57 €. Insgesamt ergeben sich daraus 16.754,57 € maximale Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Darunavir und Ritonavir.

Bezüglich der maximalen Jahrestherapiekosten ist anzumerken, dass sich die oben genannte Dosisobergrenze auch bei Anwendung von DARUNVAIR MYLAN Filmtabletten in der Wirkstärke 600 mg in Kombination mit RITONAVIR ACCORD Filmtabletten in der Wirkstärke 100 mg erzielen lässt, mit maximalen Jahrestherapiekosten von 6.728,21 €. Die maximalen Jahrestherapiekosten bei Anwendung von Darunavir als Suspension zum Einnehmen und Ritonavir als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind demgegenüber höher (16.754,57 €). Es ist davon auszugehen, dass es innerhalb der Zielpopulation Patienten gibt, die keine Tabletten schlucken können und somit auf eine kindgerechte Darreichungsform angewiesen sind.

Efavirenz

Die minimalen Kosten für eine Behandlung mit Efavirenz ergeben sich bei Anwendung von SUSITVA (Hartkapseln, 100 mg) in der geringsten empfohlenen Dosis von 100 mg einmal täglich. Hieraus lässt sich ein jährlicher Verbrauch von 365 Tabletten ableiten. Eine Packung SUSITVA Hartkapseln der Wirkstärke 100 mg mit einem Inhalt von 30 Tabletten ist zum rabattierten Preis von 75,53 € erhältlich. Entsprechend betragen die minimalen Jahrestherapiekosten 918,95 €.

Die maximalen Jahrestherapiekosten ergeben sich bei Anwendung von SUSTIVA (Hartkapseln, 200 mg) in der empfohlenen Dosisobergrenze von 600 mg einmal täglich. Dies entspricht einem jährlichen Verbrauch von 1.095 Tabletten. Die rabattierten Kosten für eine Packung SUSTIVA Hartkapseln der Wirkstärke 200 mg mit einem Inhalt von 90 Tabletten betragen 416,62 €. Hieraus ergeben sich maximale Jahrestherapiekosten von 5.068,88 € für eine Behandlung mit Efavirenz.

Zusammenfassung

Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren:

- Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Dolutegravir (Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) betragen 872,11 € – 5.232,64 €.
- Die Jahrestherapiekosten für die zVT betragen 640,07 € – 8.176,00 €.

Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren:

- Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Dolutegravir (Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) betragen 872,11 € – 5.232,64 €.
- Die Jahrestherapiekosten für die zVT betragen 640,07 € – 16.303,80 €.

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

Kontraindikationen: Die Fachinformation von Dolutegravir beschreibt als Kontraindikation mögliche Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der Bestandteile des Präparats. Darüber hinaus darf Dolutegravir nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die enge therapeutische Fenster aufweisen und Substrate des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) sind; dies trifft unter anderem auf Fampridin zu (auch als Dalfampridin bekannt) (4). Fampridin ist jedoch für Patienten unter 18 Jahren nicht zugelassen, weshalb davon auszugehen ist, dass die Zielpopulation durch diese Kontraindikationen nicht eingeschränkt wird.

Therapieabbrüche: In den Zulassungsstudien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 traten keine unerwünschten Ereignisse auf, die zum Behandlungsabbruch führten (siehe Modul 4 für eine ausführliche Darstellung der Studiendaten).

Versorgungskontext und Patientenpräferenzen: Die Behandlung HIV-1-infizierter Kinder in Deutschland wird überwiegend in pädiatrischen HIV-Ambulanzen durchgeführt, die sich als Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) zusammengeschlossen haben (25). Es wird daher nur von einem geringen Umsatzanteil im stationären Bereich ausgegangen.

Für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren besteht ein dringender Bedarf an antiretroviralen Wirkstoffen, die kindgerecht angewandt werden können. Dolutegravir zeichnet sich durch eine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, eine gute

Verträglichkeit, ein geringes Wechselwirkungspotential und eine hohe Resistenzbarriere aus. Die Leitlinien von WHO und PENTA empfahlen bereits vor der Zulassung die Verwendung von Dolutegravir als Komponente der ART für Säuglinge und Kleinkinder (36–38). Da Dolutegravir nun auch in einer kindgerechten Formulierung als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar ist, ist von einem signifikanten Versorgungsanteil in der Zielpopulation auszugehen. Dieser lässt sich jedoch nicht genau quantifizieren.

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.

Aufgrund der kindgerechten Darreichungsform von Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist von einem nennenswerten Versorgungsanteil für Patienten im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren auszugehen.

Basierend auf der erwarteten Entwicklung der Prävalenz wird erwartet, dass die voraussichtlichen Kosten der GKV für Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen über die Jahre nicht ansteigen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer-Taxe (Stand 15.01.2021) entnommen (19). Angaben zur Dosierung sowie zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Die angegebenen Kosten für die GKV basieren auf eigenen Berechnungen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. DAIG, Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion: Version 9 vom 03.09.2020 [Zuletzt geprüft am 16.10.2020]. Verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion/view>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir (neues Anwendungsgebiet: HIV-Behandlung ab 6 Jahren). 21. September 2017; 2017 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3055/2017-09-21_AM-RL-XII_Dolutegravir_D-277_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dolutegravir. 07. August 2014; 2014 [Zuletzt geprüft am 26.11.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2044/2014-08-07_AM-RL-XII_Dolutegravir_2014-02-15-D-099_BAnz.pdf.
4. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay: Stand: Januar 2021.
5. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen: Stand Juli 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006272>.
6. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Stand Juli 2020 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020830>.
7. Accord Healthcare B. V. Fachinformation Lopinavir/Ritonavir Accord 200 mg/50 mg Filmtabletten, Stand Juli 2019 [Zuletzt geprüft am 16.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2019-10/FI_Lopinavir%2BRitonavir.pdf.
8. Accord Healthcare B. V. Fachinformation Ritonavir Accord 100 mg Filmtabletten, Stand April 2020 [Zuletzt geprüft am 20.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2019-10/FI_Ritonavir.pdf.
9. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 100 mg Retardtabletten, Stand November 2019 [Zuletzt geprüft am 16.10.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013366>.

10. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen: Stand November 2019 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007441>.
11. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 50 mg Pulver zum Einnehmen: Stand Februar 2019 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021182>.
12. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln: Stand Februar 2019 [Zuletzt geprüft am 14.10.2020]. Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/Sustiva-Hartkapseln>.
13. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Stand Mai 2020 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014318>.
14. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation PREZISTA® 75 mg/150 mg/600 mg Filmtabletten, Stand Mai 2020 [Zuletzt geprüft am 16.10.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011936>.
15. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Isentress 100 mg Granulat: Stand November 2018 [Zuletzt geprüft am 03.09.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020337>.
16. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation ISENTRESS® 100 mg Kautabletten, ISENTRESS® 25 mg Kautabletten, Stand November 2018 [Zuletzt geprüft am 16.10.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014420>.
17. Mylan Healthcare GmbH. Fachinformation Darunavir Mylan 75 mg/150 mg/300 mg/600 mg Filmtabletten, Stand November 2019 [Zuletzt geprüft am 16.10.2020]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022378>.
18. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra 100mg/25 mg Filmtabletten: Stand Juli 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010883>.
19. Lauer-Fischer GmbH. WEBAPO InfoSystem - LAUER-TAXE Kompetenz online. Stand der Information: 15.01.2021, Datum der Abfrage: 13.01.2021.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin. 16.06.2016; 2016 [Zuletzt geprüft am 28.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2616/2016-06-16_AM-RL-XII_Rilpivirin_nAWG_D-209_BAnz.pdf.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emtricitabin/ Rilpivirin/ Tenofoviridisoproxil (neues Anwendungsgebiet). 19. Juni 2014; 2014 [Zuletzt geprüft am 28.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2616/2014-06-19_AM-RL-XII_Emtricitabin_Rilpivirin_Tenofoviridisoproxil_nAWG_D-209_BAnz.pdf.

ba.de/downloads/39-261-2006/2014-06-19_AM-RL-XII_Rilpivirin-Kombi_2014-01-01-D-089_BAnz.pdf.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil. 05.12.2013; 2013 [Zuletzt geprüft am 28.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Rilpivirin. 05.07.2012; 2012 [Zuletzt geprüft am 28.10.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf.
24. ViiV Healthcare GmbH. Berechnungen der Jahrestherapiekosten; 2021.
25. Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD). Website der PAAD. Verfügbar unter: <https://www.kinder-aids.de> [Zuletzt geprüft am 16.10.2020].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Zur Erläuterung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherten Anwendung wird nachfolgend die deutschen Fachinformation von Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen herangezogen (1). Die für die pädiatrische Population im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren und die Darreichungsform Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen relevanten Passagen werden im Folgenden wörtlich aus der Fachinformation übernommen.

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Dosierung

Jugendliche, Kinder und Säuglinge ab einem Alter von 4 Wochen, die mindestens 3 kg wiegen

Patienten, die mit HIV-1 ohne Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind

Die empfohlene Dosis von Dolutegravir wird nach Körpergewicht und Alter gemäß untenstehender Tabelle bestimmt (Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25: Dosierungsempfehlungen Dolutegravir für Kinder, Jugendliche und Säuglinge

Körpergewicht (kg)	Dosis
3 bis < 6	5 mg einmal täglich
6 bis < 10 < 6 Monate	10 mg einmal täglich (Alternative Dosierempfehlung: 5 mg zweimal täglich)
> 6 Monate	15 mg einmal täglich (Alternative Dosierempfehlung: 10 mg zweimal täglich)
10 bis < 14	20 mg einmal täglich (Alternative Dosierempfehlung: 10 mg zweimal täglich)
14 bis < 20	25 mg einmal täglich (Alternative Dosierempfehlung: 15 mg zweimal täglich)
20 oder mehr	30 mg einmal täglich (Alternative Dosierempfehlung: 15 mg zweimal täglich)

Patienten, die mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind

Für Jugendliche, Kinder und Säuglinge, die mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind, sind keine ausreichenden Daten verfügbar, um eine Dosis für Dolutegravir zu empfehlen.

Versäumte Dosis

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A oder B) ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) liegen keine Daten vor; deshalb sollte Dolutegravir bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dolutegravir bei Kindern unter 4 Wochen bzw. mit einem Gewicht unter 3 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Für Kinder, Jugendliche und Säuglinge, die

mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind, sind keine ausreichenden Daten verfügbar, um eine Dosis für Dolutegravir zu empfehlen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tivicay kann mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Vorliegen einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte Tivicay bevorzugt zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um die Exposition zu erhöhen (insbesondere bei Patienten mit einer Q148-Mutation) (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen können in Wasser dispergiert oder im Ganzen mit etwas Wasser eingenommen werden.

Beim Dispergieren hängt die Menge an Wasser von der Anzahl der verschriebenen Tabletten ab. Die Tablette(n) sollte(n) vor dem Einnehmen vollständig dispergiert sein. Die Tabletten sollten jedoch nicht zerkaut, zerschnitten oder zerdrückt werden. Die Arzneimitteldosis soll innerhalb von 30 Minuten nach Zubereitung eingenommen werden. Wenn mehr als 30 Minuten vergangen sind, sollte die Dosis verworfen und eine neue Dosis zubereitet werden. Eine umfassende Anleitung zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen findet sich in der Packungsbeilage (siehe Schritt-für-Schritt-Anleitung in der Gebrauchsinformation).

Falls die Tabletten im Ganzen eingenommen werden, sollten Patienten nicht mehr als eine Tablette gleichzeitig schlucken, um die Gefahr sich zu verschlucken zu reduzieren.

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

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

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

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

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

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

Arzneimittel, die enge therapeutische Fenster aufweisen und Substrate des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) sind; dies trifft einschließlich, aber nicht beschränkt auf Fampridin zu (auch als Dalfampridin bekannt; siehe Abschnitt 4.5).

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

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

Integrase-Inhibitor-Resistenz von besonderer Bedeutung

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow 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 Leberfunktionswerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die klinisch-chemischen Leberwerte zu überwachen. Besondere Sorgfalt sollte bei der Einleitung bzw. bei der Fortführung einer wirksamen Therapie gegen Hepatitis B (unter Beachtung der einschlägigen Behandlungsleitlinien) angewendet werden, wenn bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion eine Behandlung mit Dolutegravir begonnen wird (siehe Abschnitt 4.8).

Opportunistische Infektionen

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

Arzneimittelwechselwirkungen

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

Dolutegravir erhöht die Metformin-Konzentration. Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels aufrecht zu halten (siehe Abschnitt 4.5). Metformin wird renal ausgeschieden; deshalb ist es wichtig, bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir die Nierenfunktion zu überwachen. Diese Kombination könnte bei Patienten mit 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.

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.

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.

Lamivudin und Dolutegravir

Das Arzneimittelregime aus zwei antiretroviralen Wirkstoffen, bestehend aus Dolutegravir 50 mg Filmtabletten einmal täglich und Lamivudin 300 mg einmal täglich, wurde in zwei großen randomisierten und verblindeten Studien, GEMINI 1 und GEMINI 2, untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Dieses Regime eignet sich nur für die Behandlung von HIV-1-Infektionen, bei denen keine Resistenz gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder gegen Lamivudin bekannt ist oder vermutet wird.

Sonstige Bestandteile

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

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir

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

Dolutegravir wird hauptsächlich über Metabolisierung via UGT1A1 eliminiert. Dolutegravir ist außerdem Substrat von UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp und BCRP; deshalb können Arzneimittel, die Induktoren dieser Enzyme sind, zu einer Abnahme der Dolutegravir-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir führen (siehe Tabelle 3-26). Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir und anderen Arzneimitteln, die diese Enzyme hemmen, kann zu einem Anstieg der Dolutegravir-Plasmakonzentration führen (siehe Tabelle 3-26).

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Antazida reduziert (siehe Tabelle 3-26).

Einfluss von Dolutegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

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

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

Bekannte und theoretische Wechselwirkungen mit einer Auswahl antiretroviraler und nicht antiretroviraler Arzneimittel sind in Tabelle 3-26 aufgeführt.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Dolutegravir und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 3-26 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „C_{max}“ maximale beobachtete Konzentration und „C_τ“ die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls.

Tabelle 3-26: Arzneimittelwechselwirkungen von Dolutegravir

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
HIV-1 Antivirale Arzneimittel		
<i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔	Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren senkt die Plasmakonzentration von Dolutegravir. Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene sollte zweimal täglich zusammen mit Etravirin ohne

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
	(Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	geboosterte Protease-Inhibitoren eingenommen werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren sollte Dolutegravir mit Etravirin nicht ohne die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir angewendet werden (siehe unten in der Tabelle).
Lopinavir/Ritonavir + Etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir/Ritonavir + Etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historische Kontrollen) (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene zweimal täglich eingenommen werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten andere Kombinationen ohne Efavirenz in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Aufgrund der Induktion	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
	wird eine Exposition erwartet, die mit der bei Efavirenz beobachteten vergleichbar ist).	zweimal täglich eingenommen werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten andere Kombinationen ohne Nevirapin in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Protease-Inhibitoren</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. In Kombination mit Atazanavir sollte Tivicay nicht höher als zweimal täglich 30 mg dosiert werden (siehe Abschnitt 5.2), da hierfür keine Daten vorliegen.
Atazanavir/Ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. In Kombination mit Atazanavir sollte Tivicay nicht höher als zweimal täglich 30 mg dosiert werden (siehe Abschnitt 5.2), da hierfür keine Daten vorliegen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Tipranavir/Ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tipranavir/Ritonavir sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene zweimal täglich eingenommen werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte diese Kombination vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Fosamprenavir/ Ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich, wenn keine Integrase-Inhibitor-Resistenz vorliegt. Bei einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten andere Kombinationen ohne Fosamprenavir/Ritonavir in Betracht gezogen werden.
Darunavir/Ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Andere antivirale Arzneimittel		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir veränderte die Plasmakonzentration von Dolutegravir nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Dolutegravir veränderte nicht die Plasmakonzentration von Daclatasvir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Andere Arzneimittel		
<i>Kaliumkanalblocker</i>		
Fampridin (auch als Dalfampridin bekannt)	Fampridin ↑	Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir kann zu Krampfanfällen führen, da durch die Hemmung des OCT2-Transporters erhöhte Fampridin-Plasmakonzentrationen auftreten können; die gleichzeitige Anwendung wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Fampridin mit Dolutegravir ist kontraindiziert.
<i>Antiepileptika</i>		
Carbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene sollte zweimal täglich eingenommen werden, wenn es zusammen mit Carbamazepin angewendet wird. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren sollten, wenn möglich, Alternativen zu Carbamazepin angewendet werden.
Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene sollte zweimal täglich eingenommen werden, wenn es zusammen mit diesen Induktoren des Metabolismus angewendet wird. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren sollten, wenn möglich, alternative Kombinationen ohne diese Induktoren des Metabolismus angewendet werden.
<i>Azol-Antimykotika</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol	Dolutegravir ↔ (nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. Auf Basis von Daten

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Posaconazol Voriconazol		anderer CYP3A4-Hemmer wird kein merklicher Anstieg erwartet.
<i>Phytopharmaka</i>		
Johanniskraut	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene sollte zweimal täglich eingenommen werden, wenn es zusammen mit Johanniskraut angewendet wird. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichts-basierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren sollten, wenn möglich, alternative Kombinationen ohne Johanniskraut angewendet werden.
<i>Antazida und Ergänzungsmittel</i>		
Magnesium-/aluminiumhaltige Antazida	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Magnesium- und aluminiumhaltige Antazida sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Dolutegravir genommen werden (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor).
Calciumhaltige Ergänzungsmittel	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Calciumhaltige Ergänzungsmittel, eisenhaltige Ergänzungsmittel und Multivitaminpräparate sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Dolutegravir genommen werden (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor).
Eisenhaltige Ergänzungsmittel	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
Multivitaminpräparate	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 %	

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
	(Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
<i>Kortikosteroide</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin	Metformin ↑ Bei gleichzeitiger Anwendung mit einmal täglich 50 mg Dolutegravir Filmtabletten: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Bei gleichzeitiger Anwendung mit zweimal täglich 50 mg Dolutegravir Filmtabletten: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels aufrecht zu halten. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung sollte bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, da bei diesen Patienten das Risiko für eine Laktatazidose durch die erhöhte Metformin-Konzentration erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Arzneimittel gegen Mykobakterien</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene zweimal täglich eingenommen werden, wenn keine Integrase-Inhibitor-Resistenz vorliegt. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte diese Kombination vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) und Norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir hat keinen pharmakodynamischen Effekt auf das luteinisierende Hormon (LH), das follikelstimulierende Hormon (FSH) und Progesteron. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Einnahme von Dolutegravir nicht erforderlich.
<i>Analgetika</i>		
Methadon	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Für beide Arzneimittel ist eine Anpassung der Dosis nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Nebenwirkungen (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die bei einem einzigen Patienten auftrat, war eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hautausschlag und schwerer Leberbeteiligung (siehe Abschnitt 4.4). Die am häufigsten bei der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen waren Übelkeit (13 %), Durchfall (18 %) und Kopfschmerzen (13 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Anwendung von Dolutegravir stehend eingestuft werden, sind nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet (Tabelle 3-27). Die Häufigkeiten sind wie

folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 3-27: Nebenwirkungen von Dolutegravir

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Änderungen der Laborwerte

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

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

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

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

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

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Auf Basis der verfügbaren Daten der laufenden Studien P1093 (ING112578) und ODYSSEY (201296) bei 172 Säuglingen, Kindern und Jugendlichen (im Alter ab 4 Wochen bis <18 Jahre und mit einem Mindestgewicht von 3 kg), die die empfohlene Dosis dispergierbarer Tabletten oder Filmtabletten einmal täglich erhielten, traten keine Nebenwirkungen auf, die über die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen hinausgehen.

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

Trifft nicht zu.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß der Angaben in Annex II des EPAR (Abschnitt B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und des Abschnitts 4.2 der Fachinformation von Tivicay sollte Dolutegravir in Form einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt (1, 2).

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

Trifft nicht zu.

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.

Trifft nicht zu.

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

Trifft nicht zu.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt V.3 „Summary of risk minimisation measures“ des EU-Risk-Management-Plans (3)) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene

Abschnitte der Produktinformationstexte, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.

In Tabelle 3-28 werden die einzelnen identifizierten Risiken aufgeführt und angegeben, wie die Maßnahmen zur Risikominimierung in der Fachinformation für Tivicay umgesetzt sind (1). Bei dieser Tabelle handelt es sich um die deutsche Übersetzung der Tabelle „V.3 Summary of risk minimisation measures“ des EU-Risk-Management-Plans (3). Dabei wurden die Sicherheitsbedenken bezüglich Neuralrohrdefekten sowie bezüglich der Anwendung bei älteren Personen, Schwangeren und Stillenden nicht aufgeführt, da diese für Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren als nicht relevant zu betrachten sind. In kursiver Schrift sind zusätzlich die entsprechenden Passagen aus der Fachinformation zu Tivicay eingefügt, soweit sie für Kinder im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 6 Jahren relevant sind (1).

Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR)</p> <p>(Identifiziertes Risiko)</p>	<p>Die Kontraindikation bei Patienten, die überempfindlich auf DTG reagieren ist in Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthalten. Ein Warnhinweis zur Überempfindlichkeitsreaktion ist im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Die Überempfindlichkeitsreaktion als Nebenwirkung ist in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.3 der Fachinformation (Gegenanzeigen): <i>Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Warnhinweise): <u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u> <i>Unter Dolutegravir wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet waren. Bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag, der mit einem Anstieg an Leberenzymen einhergeht, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtssödem, Eosinophilie, Angioödem) sollten Dolutegravir und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht</i></p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>werden. Wird die Behandlung mit Dolutegravir bzw. anderen in Betracht kommenden Arzneimitteln nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen): <i>Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die bei einem einzigen Patienten auftrat, war eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hautausschlag und schwerer Leberbeteiligung (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich – Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4)</i></p>
<p>Leber- und Gallenerkrankungen (Identifiziertes Risiko)</p>	<p>Ein Warnhinweis bezüglich des Managements von HBV/HCV-infizierten Patienten ist im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Hepatitis wird außerdem als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt.</p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Warnhinweise): <i>Bei einigen Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wurden zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir erhöhte Leberfunktionswerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die klinisch-chemischen Leberwerte zu überwachen. Besondere Sorgfalt sollte bei der Einleitung bzw. bei der Fortführung einer wirksamen Therapie gegen Hepatitis B (unter Beachtung der einschlägigen Behandlungsleitlinien) angewendet werden, wenn bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion eine Behandlung mit Dolutegravir begonnen wird (siehe Abschnitt 4.8).</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen): <i>Gelegentlich – Hepatitis Selten Akutes Leberversagen Häufig – Anstiege der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder der Aspartat-Aminotransferase (AST)</i></p> <p><i>In die Phase-III-Studien konnten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion eingeschlossen werden, sofern die Ausgangswerte der</i></p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Leberfunktionstests nicht über dem Fünffachen der oberen Normbereichsgrenze (ULN) lagen. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar mit jenem bei Patienten ohne Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion, obwohl in der Untergruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in allen Behandlungsarmen die Rate von AST- und ALT-Wertveränderungen höher war. Erhöhte, mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbare Leberfunktionswerte wurden bei einigen Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir beobachtet, insbesondere in Fällen, in denen die Therapie der Hepatitis B abgebrochen wurde (siehe Abschnitt 4.4).</i></p>
<p>Depressionen einschließlich Suizidgedanken und -versuche (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychischer Erkrankung) (Identifiziertes Risiko)</p>	<p>Depressionen einschließlich Suizidgedanken und -versuche (insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychischer Erkrankung) sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen): <i>Häufig – Depression</i> <i>Gelegentlich – Suizidgedanke*, Suizidversuch*</i> <i>*insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychischer Erkrankung</i></p>
<p>Schwerer Hautausschlag (DAIDS Grad 3 oder 4) (Potentielles Risiko)</p>	<p>Hautausschlag wird als Nebenwirkung in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt. Ein Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahmen bezüglich eines Hautausschlags als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion sind in Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen): <i>Häufig – Hautausschlag</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <u><i>Überempfindlichkeitsreaktionen</i></u> <i>Unter Dolutegravir wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet waren. Bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer</i></p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Überempfindlichkeitsreaktion (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag, der mit einem Anstieg an Leberenzymen einhergeht, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Eosinophilie, Angioödem) sollten Dolutegravir und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. Wird die Behandlung mit Dolutegravir bzw. anderen in Betracht kommenden Arzneimitteln nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.</i></p>
Langzeitdaten zur Sicherheit (Fehlende Information)	<p>Dolutegravir ist verschreibungspflichtig und sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die über Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen verfügen. In Abschnitt 4.2 der Fachinformation wird hierauf hingewiesen.</p> <p>Aus Abschnitt 4.2 der Fachinformation (Dosierung und Art der Anwendung):</p> <p><i>Tivicay sollte von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.</i></p>

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

Trifft nicht zu.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Trifft nicht zu.

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 Fachinformation zu Tivicay, den Angaben in Annex II des EPAR (Abschnitt B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und dem EU-Risk-Management-Plan zu Dolutegravir (1–3).

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. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay: Stand: Januar 2021.
2. European Medicines Agency. EPAR Tivicay, 2021.
3. ViiV Healthcare BV. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for Dolutegravir. Version 16.2.; 2020.

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 3-29: 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)
1	Überwachung des klinischen Zustandes (einschließlich Werte der Leber-Aminotransferasen, Bilirubin)	„Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden.“ (Abschnitt 4.4)	ja
2	Bewertung von Entzündungssymptomen	„Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten.“ (Abschnitt 4.4)	ja
3	Klinische Chemie Leberwerte	„Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die klinisch-chemischen Leberwerte zu überwachen.“ (Abschnitt 4.4)	ja
4	Patientenaufklärung	„Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Dolutegravir oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt...“ (Abschnitt 4.4) „Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen, den Arzt aufzusuchen.“ (Abschnitt 4.4)	ja
5	Überwachung Nierenfunktion	„Metformin wird renal ausgeschieden; deshalb ist es wichtig, bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir die Nierenfunktion zu überwachen.“ (Abschnitt 4.4)	ja
6	Blutlipidwerte, Blutglucosewerte	„Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.“ (Abschnitt 4.4)	ja

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)
Quelle: (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der für die Erstellung des Dossiers zur Nutzenbewertung herangezogenen Fachinformation für Tivicay, Stand Januar 2021.

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.

Trifft nicht zu.

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

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) in der Fassung mit Wirkung vom 1. Oktober 2020 (Jahr 2020 / Quartal 4) unter Berücksichtigung der aktuellen Beschlüsse bis einschließlich der 525. Sitzung des Bewertungsausschusses, der 66. Sitzung des Erweiterten Bewertungsausschusses sowie der 60. Sitzung des ergänzten Bewertungsausschusses (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.

Trifft nicht zu.

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. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay: Stand: Januar 2021.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab. Stand 4. Quartal 2020 [Zuletzt geprüft am 07.12.2020]. Verfügbar unter:
<https://www.kbv.de/html/ebm.php>.