

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 und Jugendlichen ab 6 bis
< 18 Jahre*

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

Stand: 30.03.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 3 Modul 3 – allgemeine Informationen | 7 |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 8 |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie | 9 |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 10 |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 | 10 |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 | 11 |
| 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 | 27 |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation..... | 33 |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 34 |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 | 35 |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2..... | 36 |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 41 |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer..... | 41 |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 49 |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 67 |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | 73 |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten | 78 |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen..... | 99 |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 | 100 |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3..... | 101 |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 107 |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation | 107 |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen..... | 125 |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels..... | 125 |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan | 125 |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 132 |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 | 133 |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4..... | 133 |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V | 134 |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... | 136 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Patientensubpopulation für Dolutegravir und deren zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 9 |
| Tabelle 3-2: Stadium-3-definierende opportunistische Erkrankungen der HIV-1-Infektion. Quelle: (19) | 15 |
| Tabelle 3-3: In Deutschland zugelassene antiretrovirale Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-1-Infektion von Kindern ab 6 bis < 18 Jahre unter Angabe der zugelassenen Altersklasse. | 19 |
| Tabelle 3-4: WHO-Empfehlungen für bevorzugte und alternative Regime zur Erstlinientherapie von HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen. Quelle: (8)..... | 21 |
| Tabelle 3-5: EACS-Empfehlungen für bevorzugte Therapieregime zur Erstlinientherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Kindern ab 6 bis < 12 Jahre. Quelle: (17) | 22 |
| Tabelle 3-6: PENTA-Empfehlungen für bevorzugte Therapieregime zur Erstlinientherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Kindern ab 6 bis < 12 Jahre. Quelle: (18) | 23 |
| Tabelle 3-7: Empfehlungen der deutsch-österreichischen Leitlinie zur Erstlinientherapie HIV-1-infizierter Kinder und Jugendlicher. Quelle: (16) | 24 |
| Tabelle 3-8: Parameter der Datenbankabfrage für SurvStat@RKI 2.0 | 29 |
| Tabelle 3-9: Abfrageergebnisse der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 zu HIV-Neudiagnosen seit 2003 für die Teilpopulation 1 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre)..... | 30 |
| Tabelle 3-10: Abfrageergebnisse der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 zu HIV-Neudiagnosen seit 2003 für die Teilpopulation 2 (Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre)..... | 31 |
| Tabelle 3-11: Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz von HIV-Infektionen bei Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahre (Teilpopulation 1) bis zum Jahr 2027 | 32 |
| Tabelle 3-12: Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz von HIV-Infektionen bei Kindern ab 6 bis < 12 Jahre (Teilpopulation 2) bis zum Jahr 2027 | 32 |
| Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patient*innen in den Teilpopulationen 1 und 2..... | 33 |
| Tabelle 3-14: Anzahl der Patient*innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) | 34 |
| Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 42 |
| Tabelle 3-16: Dosierungsempfehlung Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Kinder entsprechend den WHO-Gewichtsbändern | 45 |
| Tabelle 3-17: Dosierungsempfehlung Dolutegravir als Filmtabletten für Kinder und Jugendliche..... | 45 |
| Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 47 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation 1 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre)..... | 50 |
| Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation 2 (Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre)..... | 55 |
| Tabelle 3-21: Durchschnittliche Körpermaße zur Bestimmung der minimalen bzw. maximalen Dosierung für Arzneimittel, die nach Körpergewicht oder Körperoberfläche dosiert werden | 61 |
| Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 68 |
| Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) | 74 |
| Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit | 76 |
| Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient*in) | 77 |
| Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient*in) – Teilpopulation 1 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) | 79 |
| Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient*in) – Teilpopulation 2 (Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) | 84 |
| Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Dolutegravir und die zweckmäßige Vergleichstherapie | 99 |
| Tabelle 3-29: Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche (Filmtabletten)..... | 107 |
| Tabelle 3-30: Dosierungsempfehlungen Dolutegravir für Kinder, Jugendliche und Säuglinge (Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) | 108 |
| Tabelle 3-31: Arzneimittelwechselwirkungen von Dolutegravir..... | 114 |
| Tabelle 3-32: Nebenwirkungen von Dolutegravir | 123 |
| Tabelle 3-33: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung | 126 |
| Tabelle 3-34: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind | 134 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 3-1: Verlauf einer unbehandelten HIV-1-Infektion. Quelle: Modifiziert nach (3) | 14 |
| Abbildung 3-2: Replikationszyklus von HIV-1 mit Ansatzpunkten zugelassener antiretroviraler Substanzen (vereinfacht). Quelle: Eigene Darstellung. | 18 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| 3TC | Lamivudin |
| ABC | Abacavir |
| AIDS | Acquired Immune Deficiency Syndrome |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-RL | Arzneimittel-Richtlinie |
| ART | Antiretrovirale Therapie |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| ATV | Atazanavir |
| BIC | Bictegravir |
| CD4 | Cluster of Differentiation 4 |
| CDC | Centers for Disease Control and Prevention |
| CMV | Cytomegalievirus |
| CYP | Cytochrom P450 |
| DAIG | Deutsche AIDS-Gesellschaft |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid) |
| DNDi | Drugs for Neglected Diseases Initiative |
| DRV | Darunavir |
| DTG | Dolutegravir |
| EACS | European AIDS Clinical Society |
| EFV | Efavirenz |
| EMA | European Medicines Agency |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EU | Europäische Union |
| EFV | Efavirenz |
| ENF | Enfuvirtid |
| ETV | Etravirin |
| EVG | Elvitegravir |
| FPV | Fosamprenavir |
| FTC | Emtricitabin |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HIV-1 | Humanes Immundefizienz-Virus 1 |
| INI | Integrase-Inhibitor |
| INSTI | Integrase-Strangtransfer-Inhibitor |
| IU | International Unit |
| KI | Konfidenzintervall |
| LIP | Lymphoide interstitielle Pneumonie |
| LPV | Lopinavir |
| MVC | Maraviroc |
| NNRTI | Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren |
| NRTI | Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren |
| NVP | Nevirapin |
| OCT2 | Organischer Kationentransporter 2 |
| PENTA | Pediatric European Network |
| PI | Protease-Inhibitor |
| RAL | Raltegravir |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial) |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RNA | Ribonukleinsäure (ribonucleic acid) |
| RPV | Rilpivirin |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| TAF | Tenofoviralfenamid |
| TDF | Tenofovirdisoproxilfumarat |
| TPV | Tipranavir |
| UGT1A1 | Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1 |
| ULN | Obere Normbereichsgrenze (upper limit of normal) |
| 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: Patientensubpopulation für Dolutegravir und deren zweckmäßige Vergleichstherapie

| Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung | Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln |
|---|---|
| Teilpopulation 1: Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre | |
| Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen | Rilpivirin (RPV) in Kombination mit Tenofoviralfenamid (TAF) plus Emtricitabin (FTC) oder in Kombination mit Abacavir (ABC) plus Lamivudin (3TC) |
| Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen | 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. |
| Teilpopulation 2: Kinder ab 6 bis < 12 Jahre | |
| Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder ab 6 bis < 12 Jahre, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen | Atazanavir plus Ritonavir (ATV/r) in Kombination mit Abacavir (ABC) plus Emtricitabin (FTC) oder in Kombination mit Abacavir (ABC) plus Lamivudin (3TC) |
| Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahre, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren aufweisen | 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 12. August 2021 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt (Vorgangsnummer: 2021-B-170). 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).

Das vorliegende Dossier wird zu einer erneuten Nutzenbewertung gemäß Beschluss des G-BA vom 20. August 2020 vorgelegt (2, 3) und bezieht sich auf die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahre.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Quellen beschränken sich auf die relevanten Unterlagen der G-BA-Beratung zur zVT, die 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 2021-B-170; 12. August 2021; 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des G-BA über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir. 20. August 2020; 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4435/2020-08-20_AM-RL-XII_Dolutegravir_Veranlassung-erneute-NB.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung des Beschlusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dolutegravir, 2. Dezember 2021; 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5162/2021-12-02_AM-RL-XII_Dolutegravir-Aenderung.pdf.

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 humanes Retrovirus aus der Gattung der Lentiviren. Mittels Reverser Transkription sind Retroviren in der Lage, auf Basis des viralen Genoms, das aus Ribonukleinsäure (ribonucleic acid, RNA) besteht, Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA) zu synthetisieren, die anschließend in das Genom der Wirtszelle integriert wird. 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 einer HIV-1-infizierten Person, gemeinsamer Gebrauch von Spritzenutensilien (insbesondere bei intravenösem Drogenkonsum) und die vertikale Übertragung von einer infizierten Mutter auf ihr Kind (3). Eine Schutzimpfung gegen HIV-1 gibt es nicht.

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 eine HIV-1-Transmission auf das Kind verhindert werden (3, 7, 8).

Verlauf der HIV-1-Infektion

Nach einer Infektion mit HIV-1 und einer Inkubationszeit von zwei bis vier Wochen setzt die akute Infektion (akutes retrovirales Syndrom) ein, deren Symptomatik unspezifisch und variabel ist, sodass die HIV-1-Infektion oft nicht erkannt wird. Typisch sind grippeähnliche Symptome wie Lymphknotenschwellung, Fieber, makulopapulöses Exanthem und Myalgien. Während der akuten Infektion lässt sich ein schneller Anstieg der Viruslast bei gleichzeitigem Absinken der CD4⁺-Zellzahl messen. Die akute Infektion klingt in der Regel nach wenigen Wochen ab, die CD4⁺-Zellzahl steigt wieder an, erreicht aber nicht wieder das Ausgangsniveau vor der Infektion. Die Viruslast sinkt auf weniger als ein Prozent der initialen Viruslast ab, bei gleichzeitiger Bildung von HIV-1-spezifischen Antikörpern. Das Virus kann von einem kompetenten Immunsystem gut, aber nicht vollständig dezimiert werden. An die akute Phase der Infektion schließt sich daher eine chronische Phase (Latenzphase) an, die sich in der Regel über mehrere Jahre erstreckt und in der die Patient*innen anfänglich meist frei von Symptomen sind, 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 gleichzeitig zu einer Abnahme der CD4⁺-Zellzahl infolge der Infektion mit HIV-1 und Schädigung der Zellen. Diese Reduktion der Zahl funktionaler CD4⁺-Zellen führt zunehmend zu einer Schwächung des Immunsystems, wodurch Krankheitserreger nicht mehr abgewehrt werden können. So kommt es im Laufe der Zeit aufgrund des Immundefekts zu spezifischen Erkrankungen (Indikatorerkrankungen), die typisch für ein defektes Immunsystem sind, wie z.B. Soor, oraler Haarleukoplakie oder Herpes zoster.

Mit dem Auftreten sogenannter „AIDS-definierender Erkrankungen“ ist das Endstadium der HIV-1-Infektion erreicht. Eine hohe Viruslast, niedrige CD4⁺-Zellzahl und die Erkrankungen zusammengenommen kennzeichnen das AIDS-Vollbild. 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 (9–11).

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

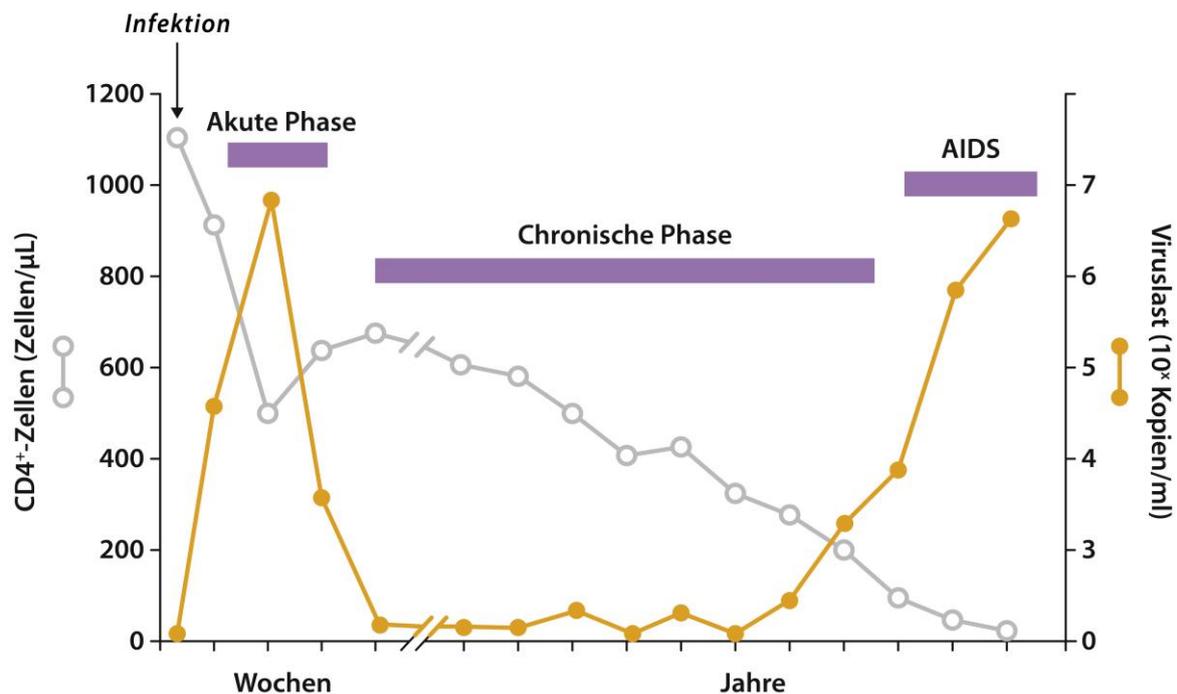


Abbildung 3-1: Verlauf einer unbehandelten HIV-1-Infektion. Quelle: Modifiziert nach (3)

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Charakteristika der HIV-1-Infektion gibt es Untersuchungen, die zeigen, dass Frauen insbesondere im Zeitraum kurz nach Serokonversion (Aufreten spezifischer Antikörper) eine höhere Viruslast aufweisen als Männer (12–14). Die Progressionsraten in das AIDS-Stadium sind jedoch für beide Geschlechter ähnlich (15). Für geschlechtsspezifische Unterschiede bei Kindern und Jugendlichen gibt es keine Hinweise. Auch die aktuellen Leitlinien unterscheiden in ihren Therapieempfehlungen nicht zwischen den Geschlechtern (8, 16–18).

Stadieneinteilung

Eine nachgewiesene HIV-1-Infektion wird gemäß dem aktuell gültigen Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Klassifikationssystem eingeteilt. Die Infektion bei Kindern und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahre wird in der CDC-Klassifikation nach den gleichen Kriterien wie die Infektion bei Erwachsenen eingestuft (19). Die Klassifizierung basiert maßgeblich auf der CD4⁺-Zellzahl. Ersatzweise kann der prozentuale Anteil der CD4⁺-Zellen an den Gesamtlymphozyten herangezogen werden, wenn die absolute Zahl der CD4⁺-Zellen fehlt oder nicht bekannt ist. Die klinische Symptomatik wird ebenfalls in die Klassifizierung einbezogen – sobald eine AIDS-definierende opportunistische Erkrankung auftritt (siehe Tabelle 3-2), werden die Patient*innen unabhängig von der CD4⁺-Zellzahl in Stadium 3 eingestuft.

Die folgenden vier Stadien werden in der **CDC-Klassifikation** unterschieden:

Das **Stadium 1** ist charakterisiert durch eine CD4⁺-Zellzahl von mindestens 500 Zellen/ μ L (oder einen Anteil der CD4⁺-Zellen an den Gesamtlymphozyten von mindestens 26 %).

Das **Stadium 2** ist definiert durch eine CD4⁺-Zellzahl zwischen 200 und 499 Zellen/ μ L (oder einen Anteil der CD4⁺-Zellen zwischen 14 und 25 % der Gesamtlymphozytenzahl).

Das **Stadium 3** ist erreicht, wenn die CD4⁺-Zellzahl unter 200 Zellen/ μ L beträgt (oder der Anteil der CD4⁺-Zellen an der Gesamtlymphozytenzahl unter 14 % liegt) und/oder eine AIDS-definierende Erkrankung diagnostiziert wird.

Wenn keine Werte für die CD4⁺-Zellzahl vorliegen und kein Befund einer AIDS-definierenden Erkrankung verfügbar ist, erfolgt die Einteilung in das **Stadium „unbekannt“**.

Bei einem Fortschreiten der Erkrankung können die Patient*innen in ein höheres Stadium hochgestuft werden, eine Rückstufung aufgrund einer Verbesserung des klinischen oder immunologischen Status ist jedoch nicht möglich. Somit wird durch die Klassifizierung jeweils der jemals schlechteste Zustand angegeben. Dieser spiegelt unter Umständen nicht den aktuellen Gesundheitszustand wider.

Tabelle 3-2: Stadium-3-definierende opportunistische Erkrankungen der HIV-1-Infektion.

Quelle: (19)

| | |
|---|--|
| Stadium-3-definierende opportunistische Erkrankungen | <ul style="list-style-type: none"> • Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen • Candidose, ösophageal • CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten) • CMV-Retinitis (mit Verlust des Sehvermögens) • 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 |
|---|--|

| | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Infektionen mit atypischen oder anderen, nicht identifizierbaren Mycobakterien: u.a. <i>Mycobacterium avium</i> oder <i>M. kansasii</i>, disseminiert oder extrapulmonal • Pneumocystis-Pneumonie • Pneumonien, bakteriell rezidivierend • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie • Salmonellen-Septikämie, rezidivierend • Tuberkulose • Toxoplasmose, zerebral • Wasting-Syndrom • Zervixkarzinom, invasiv |
| CMV: Cytomegalievirus; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1 | |

Neben der Stadieneinteilung des CDC existiert auch eine vergleichbare Klassifizierung durch die World Health Organisation (WHO) (20). Diese basiert ebenfalls auf einer Kombination aus immunologischer und klinischer Bewertung. Die Schwellenwerte für die CD4⁺-Zellzahl gelten dabei für alle HIV-1-infizierten Patient*innen ab 5 Jahren. In der **WHO-Klassifizierung** werden vier Stadien unterschieden:

Stadium 1: CD4⁺-Zellzahl > 500 Zellen/ μ L, asymptomatisch

Stadium 2: CD4⁺-Zellzahl 350 – 499 Zellen/ μ L, milde Symptome (z. B. rezidivierende Infektionen des Respirationstrakts, Herpes zoster)

Stadium 3: CD4⁺-Zellzahl < 350 Zellen/ μ L, fortgeschrittene Symptome (z. B. chronische Diarrhö, persistierendes Fieber, orale Kandidose)

Stadium 4: CD4⁺-Zellzahl < 200 Zellen/ μ L oder Anteil der CD4⁺-Zellen < 15 %, schwerwiegende Symptome wie das Wasting-Syndrom (ungewollter Gewichtsverlust um über 10 % plus Diarrhö oder Fieber) bzw. eine AIDS-definierende Erkrankung

Behandlung

Eine Heilung der HIV-1-Infektion ist bisher nicht möglich. Zur Behandlung von HIV-1-Infektionen stehen jedoch verschiedene Substanzen für eine antiretrovirale Therapie (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 sollte nach Diagnose schnellstmöglich begonnen werden, 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 die Patient*innen zu erreichen (21). 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, 21).

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⁺-T-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⁺-T-Zelle unterbunden, die für den Eintritt des HIV-1 notwendig ist (3, 22). Auch der nächste Schritt beim Eintritt des Virus in die Wirtszelle kann medikamentös durch Fusionsinhibitoren gehemmt werden, welche das Verschmelzen von Virus- und Wirtszellmembran unterbinden. Attachment-, Post-Attachment- und Fusionsinhibitoren werden zusammengefasst auch als „Entry-Inhibitoren“ bezeichnet.

Eine erfolgreiche Fusion des Viruspartikels mit der Zellmembran hat zur Folge, dass virale RNA und Proteine in die infizierte Zelle gelangen (23, 24). Im Anschluss wird durch Reverse Transkription die virale RNA in DNA umgeschrieben. Die Wirkstoffe zweier Substanzklassen können diesen Prozess inhibieren: Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) als Nukleotidanaloga werden vom viralen Enzym Reverse Transkriptase (RT) zur DNA-Synthese verwendet und führen aber dann nach ihrem Einbau zu Strangabbrüchen, während Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) gezielt die Aktivität der RT hemmen (23, 24). 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 blockiert werden kann (25). 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 (26). 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 (24). Die viralen Proteine sowie die virale RNA werden innerhalb der Zelle bis zur Zellmembran transportiert, wo durch Knospung (Budding) zunächst unreife, nicht infektiöse Viruspartikel gebildet und freigesetzt werden. In diesen freigesetzten Partikeln erfolgt eine weitere Prozessierung (Maturation) mit Bildung des Capsids, das die virale RNA umschließt, sodass schließlich reife, infektiöse Viren entstehen. Spezifische Inhibitoren dieses Reifungsprozesses – Maturations- und Capsid-Inhibitoren – sind

in der klinischen Entwicklung, aber bislang nicht zur Behandlung der HIV-1-Infektion zugelassen.

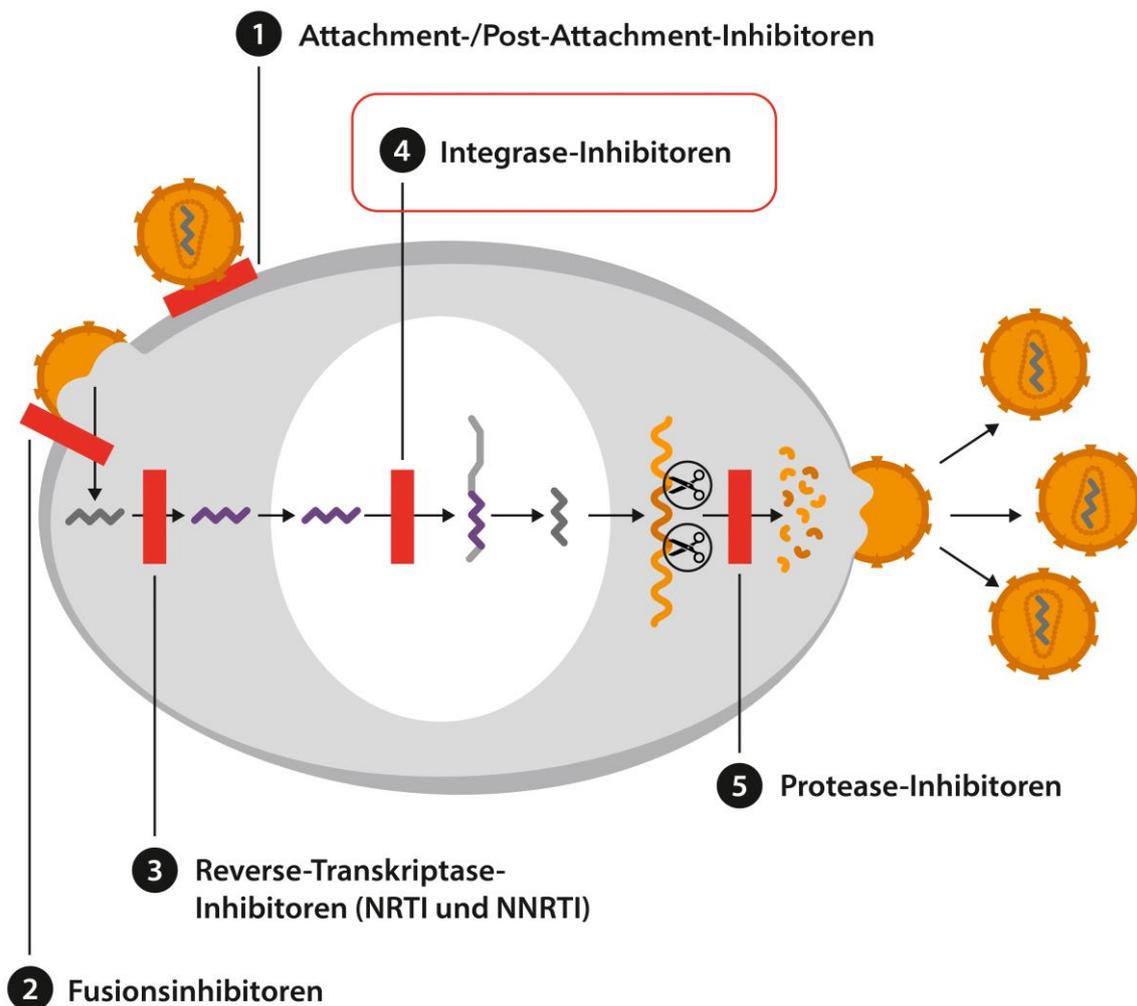


Abbildung 3-2: Replikationszyklus von HIV-1 mit Ansatzpunkten zugelassener antiretroviraler Substanzen (vereinfacht). Quelle: Eigene Darstellung.

In Deutschland stehen für die Behandlung von HIV-1-infizierten Patient*innen grundsätzlich eine Reihe verschiedener Wirkstoffe aus verschiedenen Substanzklassen zur Verfügung. Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ist diese Auswahl aber eingeschränkt, da einige Wirkstoffe (bislang) nur für Erwachsene zugelassen sind. Für die Alterskohorte ab 6 bis < 18 Jahre sind die in Tabelle 3-3 aufgeführten Substanzen verfügbar. Entsprechend besteht ein 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 3-3: In Deutschland zugelassene antiretrovirale Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-1-Infektion von Kindern ab 6 bis < 18 Jahre unter Angabe der zugelassenen Altersklasse.

| Wirkstoffklasse | Wirkstoff | Zugelassene Altersgruppe |
|---|---------------------------------------|--------------------------|
| Nukleosid-/ Nukleotidanaloga (NRTI) | Abacavir (ABC) | Ab 3 Monaten |
| | Emtricitabin (FTC) | Ab 4 Monaten |
| | Lamivudin (3TC) | Ab Geburt |
| | Tenofoviralfenamid (TAF) ¹ | Ab 12 Jahren |
| | Tenofoviridisoproxil (TDF) | Ab 2 Jahren |
| | Zidovudin (ZDV) | Ab Geburt |
| Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) | Efavirenz (EFV) | Ab 3 Jahren |
| | Etravirin (ETV) | Ab 2 Jahren |
| | Nevirapin (NVP) | Ab Geburt |
| | Rilpivirin (RPV) | Ab 12 Jahren |
| Proteaseinhibitoren (PI) ² | Atazanavir (ATV) | Ab 3 Monaten |
| | Darunavir (DRV) | Ab 3 Jahren |
| | Fosamprenavir (FPV) | Ab 6 Jahren |
| | Lopinavir (LPV) | Ab 2 Wochen |
| | Tipranavir (TPV) | Ab 2 Jahren |
| Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI) | Dolutegravir (DTG) | Ab 4 Wochen |
| | Raltegravir (RAL) | Ab Geburt |
| | Elvitegravir (EVG) ¹ | Ab 6 Jahren |
| Entry-Inhibitoren | Enfuvirtid (ENF, T-20) | Ab 6 Jahren |
| | Maraviroc (MVC) | Ab 2 Jahren |
| Booster ³ | Cobicistat (/c) | Ab 12 Jahren |
| | Ritonavir (/r) | Ab 2 Jahren |
| ¹ Nur in Kombination mit anderen ART-Wirkstoffen als Single-Tablet-Regime verfügbar. ² Geboostert mit Ritonavir. ³ Keine antivirale Wirksamkeit, Einsatz zur Verbesserung der Pharmakokinetik von Proteaseinhibitoren. | | |

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind auch Kombinationspräparate aus zwei oder mehreren antiretroviralen Wirkstoffen zugelassen. Auch Kombinationsprodukte aus antiretroviralen Substanzen und pharmakologischen Booster-Wirkstoffen sind verfügbar.

Therapieempfehlungen

Therapieempfehlungen auf Grundlage aktueller wissenschaftlicher Evidenz für die Behandlung der HIV-1-Infektion bei pädiatrischen Patient*innen sind in den Leitlinien der WHO, der European AIDS Clinical Society (EACS), des Pediatric European Network (PENTA) sowie in der deutsch-österreichischen Leitlinie abgebildet und werden im Folgenden dargestellt. Generell wird in den Leitlinien eine ART empfohlen, in der zwei Wirkstoffe aus der Klasse der NRTI als „Backbone“ (Sockeltherapie) mit einer dritten Substanz aus einer anderen Wirkstoffklasse kombiniert werden.

Die aktuellen Empfehlungen der WHO basieren auf den Leitlinienaktualisierungen zur ART vom Juli 2021 (8). In den Therapieempfehlungen wird nicht mehr strikt nach Altersgruppen unterschieden, sondern in „Neugeborene“, „Kinder“ sowie „Erwachsene und Jugendliche“ differenziert. Insbesondere bei Kindern wird das Körpergewicht als zuverlässigerer Faktor für die Dosisbestimmung angesehen als das Alter.

Für die Behandlung therapienaiver HIV-1-infizierter Kinder wird in der WHO-Leitlinie eine ART aus Abacavir und Lamivudin als Backbone mit Dolutegravir als dritter Substanz als bevorzugte Therapieoption empfohlen. Alternative Therapieregime für therapienaive Kinder gemäß WHO-Leitlinie sind eine ART mit Dolutegravir als dritter Substanz in Kombination mit einem anderen Backbone, nämlich Tenofovirafenamid (bei entsprechender Zulassung) und Lamivudin oder Emtricitabin, sowie Lopinavir (geboostert mit Ritonavir) in Kombination mit einem Backbone aus Abacavir und Lamivudin. Das in der Leitlinie vorrangig empfohlene Therapieregime für therapienaive Erwachsene und Jugendliche ist eine ART mit Dolutegravir als dritter Substanz in Kombination mit Tenofoviridisoproxil und Lamivudin oder Emtricitabin als Backbone. Als alternative Therapieoption wird die Kombination aus Efavirenz (400 mg) als dritter Substanz mit einem Backbone aus Tenofoviridisoproxil und Lamivudin genannt (8). Die Therapieempfehlungen der WHO-Leitlinie für therapienaive Kinder und Jugendliche sind in Tabelle 3-4 zusammengestellt.

Zur Behandlung **therapieerfahrener** Kinder und Jugendlicher sieht die WHO eine ART vor, die patientenindividuell unter Berücksichtigung des vorherigen Therapieversagens angepasst wird. Sie basiert ebenfalls auf einem entsprechend optimierten NRTI-Backbone, das durch einen INSTI oder PI als dritte Substanz ergänzt wird. Auch in der Zweitlinientherapie wird Dolutegravir hierbei als bevorzugter Wirkstoff empfohlen, sofern zuvor die Therapie mit einem nicht auf Dolutegravir basierten Regime versagt hat. Sollte die Therapie mit einem Dolutegravir basierten Regime versagt haben, so wird zum Einsatz eines geboosterten PI geraten (27, 28).

Tabelle 3-4: WHO-Empfehlungen für bevorzugte und alternative Regime zur Erstlinientherapie von HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen. Quelle: (8)

| Patient*innen | Empfehlung | Backbone | Dritte Substanz |
|----------------------------|--------------------|----------------------|------------------|
| | | 2 NRTI | INSTI, PI, NNRTI |
| Erwachsene und Jugendliche | Bevorzugtes Regime | TDF + 3TC (oder FTC) | DTG |
| | Alternative | TDF + 3TC (oder FTC) | EFV 400 mg |
| Kinder | Bevorzugtes Regime | ABC + 3TC | DTG |
| | Alternativen | ABC + 3TC | LPV/r |
| | | TAF + 3TC (oder FTC) | DTG |

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; INSTI: Integrase-Strangtransfer-Inhibitor; LPV/r: Lopinavir in Kombination mit Ritonavir; NNRTI: nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Proteaseinhibitor; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil

In den europäischen EACS-Leitlinien von Oktober 2021 wird bei den Therapieempfehlungen für Kinder und Jugendliche nach Altersgruppen unterschieden. Für **therapienaive** Kinder mit HIV-1 im Alter von 6 bis 12 Jahren wird als Backbone eine Kombination aus 2 NRTI (Abacavir und Lamivudin oder Tenofovirafenamid und Lamivudin oder Emtricitabin) empfohlen, die bevorzugte dritte Substanz ist Dolutegravir; andere verfügbare Optionen als dritte Substanz werden nur nachrangig empfohlen. Für Jugendliche ab 12 Jahren werden dieselben Backbone-Kombinationen empfohlen, die bevorzugten Optionen für die dritte Substanz sind Dolutegravir und Bictegravir, das jedoch derzeit nur für Erwachsene und in Kombination mit Tenofovirafenamid/Emtricitabin zugelassen und nicht als Einzelsubstanz verfügbar ist.

Für **therapieerfahrene** Kinder und Jugendliche, für die ein Wechsel der ART nötig ist, empfehlen die EACS-Leitlinien die Wahl eines Therapieregimes abhängig von der vorangegangenen Exposition gegenüber antiretroviralen Wirkstoffen sowie vorhandenen Resistenzmutationen. Die EACS-Leitlinien weisen darauf hin, dass ein virologisches Versagen beinahe immer auf suboptimale Adhärenz zurückzuführen ist, und empfehlen eine Bewertung der Adhärenz sowie Unterstützung zur Erhöhung der Adhärenz (17).

Tabelle 3-5: EACS-Empfehlungen für bevorzugte Therapieregime zur Erstlinientherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Kindern ab 6 bis < 12 Jahre. Quelle: (17)

| Altersklasse | Backbone | Dritte Substanz |
|--------------|--|---|
| | 2 NRTI | INSTI, PI, NNRTI |
| > 12 Jahre | ABC + 3TC TAF + XTC (Alternative: TDF + XTC) | BIC ¹ oder DTG (Alternativen: DRV/b, EFV, RAL, RPV) |
| 6 – 12 Jahre | ABC + 3TC TAF + XTC (Alternative: TDF + XTC) | DTG (Alternativen: DRV/r, EFV, EVG/c, RAL) |

1: BIC ist eine der bevorzugten Optionen für therapienaive Erwachsene mit HIV-1. BIC ist für Patient*innen unter 18 Jahren nicht zugelassen, kann aber gemäß EACS-Leitlinie bei Jugendlichen zwischen 12 und 18 Jahren nach Diskussion in einem multidisziplinären Team als Option erwogen werden.

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ATV: Atazanavir; /b: in Kombination mit Cobicistat oder Ritonavir als Booster; BIC: Bictegravir; /c: in Kombination mit Cobicistat; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; INSTI: Integrase-Strangtransfer-Inhibitor; NNRTI: nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; PI: Proteaseinhibitor; /r: in Kombination mit Ritonavir; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxil; XTC: Lamivudin (3TC) oder Emtricitabin (FTC)

Ähnliche Empfehlungen für die Therapie HIV-1-infizierter Kinder und Jugendlicher gibt auch das PENTA-Netzwerk in seinen Leitlinien aus dem Jahr 2019. Für die Behandlung **therapienaiver** Jugendlicher ab 12 bis < 18 Jahre sowie Kinder ab 6 bis < 12 Jahre wird jeweils zu einer ART bestehend aus zwei NRTI als Backbone in Kombination mit einer dritten Substanz aus einer anderen Wirkstoffklasse, bevorzugt mit einem INSTI oder einem geboosterten PI, geraten. Als dritte Substanz ist gemäß den Empfehlungen von PENTA bevorzugt Dolutegravir einzusetzen, sowohl bei Kindern ab 6 bis < 12 Jahre als auch bei Jugendlichen über 12 Jahre. Für die Altersgruppe ab 12 Jahren wird außerdem Darunavir (geboostert mit Ritonavir oder Cobicistat) empfohlen (18). Die Empfehlungen des PENTA-Netzwerks sind in Tabelle 3-6 dargestellt.

Therapieerfahrene Kinder und Jugendliche 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 (18).

Tabelle 3-6: PENTA-Empfehlungen für bevorzugte Therapieregime zur Erstlinientherapie bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Kindern ab 6 bis < 12 Jahre. Quelle: (18)

| Altersklasse | Backbone | Dritte Substanz |
|---|--|---|
| | 2 NRTI | INSTI, PI, NNRTI |
| > 12 Jahre | ABC + 3TC TAF + XTC (Alternative: TDF + XTC) | DTG oder DRV/r/c (Alternativen: ATV/r/c, EFV, EVG/c, RAL, RPV) |
| 6 – 12 Jahre | ABC + 3TC TAF + XTC (Alternative: TDF + XTC) | DTG (Alternativen: ATV/r, DRV/r, EFV, EVG/c, RAL) |
| 3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ATV: Atazanavir; /c: in Kombination mit Cobicistat; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; /r: in Kombination mit Ritonavir; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofovirafenamid; TDF: Tenofoviridisproxil; XTC: Lamivudin (3TC) oder Emtricitabin (FTC) | | |

Die deutsch-österreichische Leitlinie unter Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft e. V. (DAIG) vom Juni 2019 empfiehlt für **therapienaive** Kinder und Jugendliche ab 6 bis < 18 Jahre die in Tabelle 3-7 dargestellten Therapieregime, jeweils bestehend aus einem Backbone aus zwei NRTIs in Kombination mit einer dritten Substanz einer anderen Wirkstoffklasse. Für Jugendliche ab 12 Jahren nennt die Leitlinie (in alphabetischer Reihenfolge) Atazanavir und Darunavir (jeweils geboostert mit Ritonavir), Dolutegravir sowie Elvitegravir (geboostert mit Cobicistat) als bevorzugte Optionen für die dritte Substanz. Für Kinder ab 6 bis < 12 Jahre werden Atazanavir und Darunavir (jeweils geboostert mit Ritonavir) sowie Dolutegravir empfohlen. Bezüglich der Therapie **therapieerfahrener** Kinder und Jugendlicher ab 6 bis < 18 Jahre wird auch in dieser Leitlinie zu einer individuell angepassten ART unter Beachtung des vorherigen Regimes und möglicher Resistenzen geraten (16).

Tabelle 3-7: Empfehlungen der deutsch-österreichischen Leitlinie zur Erstlinientherapie HIV-1-infizierter Kinder und Jugendlicher. Quelle: (16)

| Altersklasse | Backbone | Dritte Substanz |
|--------------|--|--|
| | 2 NRTI | INSTI, PI, NNRTI |
| Ab 12 Jahren | ABC ¹ + 3TC ABC ¹ + FTC TAF ² + FTC (Alternative: TDF + FTC) | ATV/r oder DRV/r oder DTG ³ oder EVG/c (Alternativen: EFV, RAL, RPV ⁴) |
| 6 – 12 Jahre | ABC ¹ + 3TC ABC ¹ + FTC (Alternativen: ZDV + 3TC, ZDV + FTC, TDF + FTC) | ATV/r oder DRV/r oder DTG (Alternativen: EFV, LPV/r, NVP, RAL) |

3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ATV: Atazanavir; /c: in Kombination mit Cobicistat; DRV: Darunavir; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; /r: in Kombination mit Ritonavir; LPV: Lopinavir; NVP: Nevirapin; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofoviralfenamid; ZDV: Zidovudin

¹ Nicht bei HLA-B5701-positiven Patient*innen

² TAF + FTC zugelassen bei Kindern ab 12 Jahren und 35 kg

³ Bei gebärfähigen Jugendlichen Ausschluss einer Schwangerschaft vor Therapiebeginn, unter Therapie Anwendung von zuverlässigen Verhütungsmethoden

⁴ nicht bei einer initialen Viruslast von > 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL

Zusammenfassung

Aus allen relevanten Leitlinien geht hervor, dass für therapie-naive Kinder und Jugendliche mit HIV-1 in der gesamten für dieses Dossier relevanten Altersgruppe (ab 6 bis < 18 Jahre) Dolutegravir vorrangig als dritte Substanz einer ART empfohlen wird und somit als Therapiestandard anzusehen ist (8, 16–18). Das als zVT für Teilpopulation 1a (therapie-naive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) festgesetzte Therapieregime aus Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin wird in den Leitlinien höchstens als nachrangige alternative Therapieoption aufgeführt. Für den Einsatz von Rilpivirin als Initialtherapie sind Einschränkungen zu beachten, so ist gemäß Fachinformation Rilpivirin nur bei einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL anzuwenden, zudem muss Rilpivirin mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um eine optimale Resorption zu erzielen (29). Das als zVT für Teilpopulation 2a (therapie-naive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) festgesetzte Therapieregime aus Atazanavir plus Ritonavir in Kombination mit Abacavir plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin wird nur in der deutsch-österreichischen Leitlinie, nicht aber den anderen relevanten Leitlinien als eine der bevorzugten Therapieoptionen aufgeführt.

Für therapieerfahrene Kinder und Jugendliche ab 6 bis < 18 Jahre wird in den Leitlinien eine patientenindividuelle ART unter Berücksichtigung der Vortherapie(n), von gegebenenfalls bestehenden Resistenzen und des Grundes für den Therapiewechsel empfohlen.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation für eine ART mit Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln sind HIV-1-infizierte Kinder und Jugendliche ab 6 bis < 18 Jahre. Dabei kann Dolutegravir als Initialtherapie für therapienaive Kinder und Jugendliche ebenso eingesetzt werden wie für therapieerfahrene Patient*innen.

Für die Zielpopulation der HIV-1-infizierten Kinder und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahre steht Dolutegravir sowohl als Filmtablette als auch als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Verfügung (30, 31). Dolutegravir als Filmtablette ist zugelassen ab einem Alter von 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 14 kg (31), Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ab einem Alter von 4 Wochen und einem Körpergewicht von 3 kg (30).

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 vollständige und dauerhafte Eradikation aller HI-Viren in den einzelnen infizierten Personen noch nicht möglich. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einer lebenslangen, im Idealfall ununterbrochenen medikamentösen Therapie für HIV-1-Infizierte. Eine hohe Adhärenz ist deswegen für den langfristigen Erfolg einer antiretroviralen Therapie wesentlich; gerade bei Kindern und Jugendlichen können Aspekte wie Darreichungsform, Geschmack, Tablettengröße und Einnahmemodalitäten für die Adhärenz relevant sein.

Die Behandlung von HIV-1-Infektionen ist mit besonderen Herausforderungen verbunden: Die Therapie muss neben einer hohen antiretroviralen Effektivität auch gut verträglich sein und über eine hohe Resistenzbarriere verfügen. ART-Regime für Erwachsene werden jedoch nicht immer auch an Kindern und Jugendlichen hinsichtlich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit untersucht, sodass nicht alle Wirkstoffe, die für Erwachsene verfügbar sind, auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden können. Daher stuft die Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi) pädiatrische HIV-1-Infektionen als vernachlässigte Erkrankung ein und hebt die besondere Notwendigkeit der Entwicklung/Bereitstellung von ART-Regimen für den Einsatz in der pädiatrischen Population hervor (32).

Für eine erfolgreiche ART werden Substanzen mit einer hohen antiretroviralen Effektivität benötigt, um einen Abfall der Viruslast zu erreichen und die Viruslast dauerhaft niedrig zu halten,

möglichst unter 50 HIV-1-RNA-Kopien/mL Blut (im Kontext klinischer Studien als „virologisches Ansprechen“ bezeichnet). Darüber hinaus müssen ART-Medikamente insbesondere für den Einsatz bei Kindern und Jugendlichen eine sehr gute Verträglichkeit aufweisen. Ein weiterer Schwerpunkt bei der Festlegung eines ART-Regimes für Kinder und Jugendliche ist die Resistenzbarriere der eingesetzten Substanzen. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen 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 Patient*innen 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 (33).

Diese Anforderungen an ART-Wirkstoffe zum Einsatz in der pädiatrischen Population erfüllt Dolutegravir vollumfänglich. Dolutegravir wird deshalb in allen Leitlinien als Therapiestandard für Kinder und Jugendliche empfohlen (8, 16–18). Auch die aktuell vorliegende Evidenz zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und hohen Resistenzbarriere unterstützt diese Empfehlungen. Bei therapienaiven und therapieerfahrenen Kindern und Jugendlichen ab 14 kg zeigte die randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial, RCT) ODYSSEY die Überlegenheit einer ART mit Dolutegravir gegenüber dem Therapiestandard über bis zu 144 Wochen (34). Dies bestätigt die Ergebnisse aus Studien in Erwachsenen: In fünf RCTs der Phase III/IIIB bei Erwachsenen konnte eine überlegene Wirksamkeit von Dolutegravir gegenüber anderen Leitlinien-empfohlenen Substanzen verschiedener Klassen im Rahmen einer konventionellen Dreifachtherapie belegt werden (35–40). Darüber hinaus zeigten sich nur wenige klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen bei insgesamt gutem Verträglichkeitsprofil (41). Auch die hohe Resistenzbarriere von Dolutegravir ist bereits durch klinische Studien belegt worden. In fünf RCTs (Phase II/III) bei therapienaiven erwachsenen Patient*innen wurden unter Dolutegravir in Kombination mit zwei NRTI über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 144 Wochen keine neuen INSTI- oder NRTI-assoziierten Resistenzmutationen selektiert (35, 36, 38, 42, 43). Bei therapieerfahrenen, erwachsenen Patient*innen, 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 (40).

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 (44). 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 stellt sich die Situation für Kinder und Jugendliche dar, denn die zur Behandlung der Altersgruppe ab 6 bis < 18 Jahre verfügbare Auswahl an Therapieoptionen ist im Vergleich zu Erwachsenen

eingeschränkt, sodass ein besonderer Bedarf an effektiven, gut verträglichen antiretroviralen Medikamenten für diese Patient*innen besteht.

Dolutegravir zeichnet sich durch seine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, seine gute Verträglichkeit, sein geringes Wechselwirkungspotential und eine hohe Resistenzbarriere aus. Hinzu kommt, dass Dolutegravir unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden kann, was die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vereinfacht. Ebenfalls vorteilig für die Applikation bei pädiatrischen Patient*innen ist, dass Dolutegravir nur einmal täglich eingenommen werden muss (30, 31). Dolutegravir ist auch in der Darreichungsform als Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verfügbar, die besonders für Säuglinge und Kinder entwickelt wurde (30).

Die Leitlinien empfehlen aus all diesen Gründen durchgängig Dolutegravir-basierte Regime als Therapiestandard für HIV-1-infizierte Kinder und Jugendliche (8, 16–18).

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 2021 und spiegelt den Datenstand des Jahres 2020 wider (45).

Insgesamt lebten 2019 in der Bundesrepublik Deutschland geschätzt 91.400 (95%-Konfidenzintervall: 85.600 – 98.000) Menschen mit einer HIV-1-Infektion bzw. AIDS. Der Anteil der Männer ist mit 73.700 (69.200 – 78.800) deutlich höher als derjenige der Frauen. Eine Differenzierung für die Zielpopulation der Jugendlichen mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre bzw. der Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre wurde in dieser Veröffentlichung nicht dargestellt (45).

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. Die neuesten in der Datenbank verfügbaren Daten beziehen sich auf das Jahr 2021 (46).

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 3-8). Eine zusätzliche Aufschlüsselung nach Geschlecht ist nicht möglich. Die Prävalenz der HIV-1-Infektion bei Kindern und Jugendlichen in der Altersgruppe ab 6 bis < 18 Jahre kann anhand der Zahl der Neudiagnosen der Jahre 2004 – 2021 abgeschätzt werden. Dabei ergibt sich eine Zahl von 145 Jugendlichen mit HIV-1-Infektion, die im Jahr 2021 in die Teilpopulation 1 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) fielen und 81 Kindern mit HIV-1-Infektion, die in die Teilpopulation 2 (Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) zugeordnet werden (46) (siehe Tabelle 3-9 und Tabelle 3-10). Für eine Aufschlüsselung in die Teilpopulationen der therapienaiven und therapieerfahrenen Jugendlichen mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre bzw. Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre liegen keine Daten vor.

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, jedoch nicht der Therapiekosten, 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 (2010 – 2020) insgesamt zwei Sterbefälle bei Kindern zwischen 1 Jahr und unter 15 Jahren sowie drei Sterbefälle in der Altersgruppe zwischen 15 und 20 Jahren mit der Todesursache „HIV-Krankheit“ (47). Genauere Angaben liegen vor allem für die hier relevanten Teilpopulationen (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre, bzw. Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) nicht vor. Sterbefälle werden in der Abschätzung der Prävalenz daher nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-8: Parameter der Datenbankabfrage für SurvStat@RKI 2.0

| | |
|-------------------------------|---|
| Abfragezeitpunkt | 14.01.2022 13:03:46 |
| Sprache | Deutsch |
| Meldeweg | Nichtnamentlich direkt an das RKI |
| Filtereinstellungen | Krankheit / Erreger » Krankheit HIV-Infektion Krankheit / Erreger » Erreger / Krankheitsform HIV / HIV-1 |
| 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 (14.01.2022 03:05:32) |
| Ergebnisübersicht | 82 Zeile(n) und 21 Spalte(n) |

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

Tabelle 3-9: Abfrageergebnisse der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 zu HIV-Neudiagnosen seit 2003 für die Teilpopulation 1 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre)

| Altersgruppierung: 1-Jahresintervalle | Diagnosejahr | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
| A00..00 | 7 | 10 | 10 | 7 | 5 | 2 | 7 | 3 | 6 | 4 | 6 | 4 | 2 | 3 | 4 | | 2 | 2 |
| A01..01 | 3 | 4 | 2 | 2 | 6 | | 1 | | 1 | 3 | | 2 | 1 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| A02..02 | 3 | 5 | 2 | 4 | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 | 5 | | 2 | 1 | 1 | 1 | |
| A03..03 | 2 | 4 | | 2 | | | | | 1 | 5 | 2 | 4 | | | 1 | | | |
| A04..04 | 1 | 1 | 3 | 2 | | | 2 | 1 | 2 | | 1 | | | 1 | | | 1 | |
| A05..05 | | | | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | | 4 | 3 | 2 | | 1 | | | |
| A06..06 | 1 | | | 3 | | 1 | | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | | 1 | 1 | 1 | |
| A07..07 | 2 | 2 | | 1 | | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | | |
| A08..08 | | | 2 | 1 | 3 | 1 | | 1 | | 2 | 1 | 2 | 1 | | 1 | | | 1 |
| A09..09 | | | 1 | 2 | | | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 6 | 1 | | | | |
| A10..10 | | | | 1 | | | | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| A11..11 | 2 | | 2 | | | 1 | 1 | | | 2 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | | | |
| A12..12 | 1 | 1 | 1 | | 2 | | | 1 | 1 | | 1 | 1 | 2 | | | 1 | 1 | |
| A13..13 | | | | | 1 | | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | | | | 1 | 1 | 2 |
| A14..14 | 1 | | | | | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | | | |
| A15..15 | 5 | 3 | | 1 | | | | 2 | 1 | | 1 | 4 | 2 | 1 | | 2 | | |
| A16..16 | 9 | 8 | 6 | 2 | 1 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 3 | 10 | 6 | 5 | 4 | 7 | 1 |
| A17..17 | 11 | 13 | 6 | 4 | 6 | 1 | 9 | 9 | 6 | 12 | 9 | 7 | 8 | 9 | 3 | 6 | 4 | 3 |
| <i>Summe grauer Kasten</i> | 7 | 14 | 14 | 15 | 12 | 4 | 7 | 5 | 7 | 4 | 10 | 6 | 14 | 2 | 5 | 4 | 9 | 6 |
| Summe gesamt | 145 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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

Tabelle 3-10: Abfrageergebnisse der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 zu HIV-Neudiagnosen seit 2003 für die Teilpopulation 2 (Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre)

| Altersgruppierung: 1-Jahresintervalle | Diagnosejahr | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
| A00..00 | 7 | 10 | 10 | 7 | 5 | 2 | 7 | 3 | 6 | 4 | 6 | 4 | 2 | 3 | 4 | | 2 | 2 |
| A01..01 | 3 | 4 | 2 | 2 | 6 | | 1 | | 1 | 3 | | 2 | 1 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| A02..02 | 3 | 5 | 2 | 4 | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 | 5 | | 2 | 1 | 1 | 1 | |
| A03..03 | 2 | 4 | | 2 | | | | | 1 | 5 | 2 | 4 | | | 1 | | | |
| A04..04 | 1 | 1 | 3 | 2 | | | 2 | 1 | 2 | | 1 | | | 1 | | | 1 | |
| A05..05 | | | | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 | | 4 | 3 | 2 | | 1 | | | |
| A06..06 | 1 | | | 3 | | 1 | | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | | 1 | 1 | 1 | |
| A07..07 | 2 | 2 | | 1 | | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | | |
| A08..08 | | | 2 | 1 | 3 | 1 | | 1 | | 2 | 1 | 2 | 1 | | 1 | | | 1 |
| A09..09 | | | 1 | 2 | | | 1 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 6 | 1 | | | | |
| A10..10 | | | | 1 | | | | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | | 1 | |
| A11..11 | 2 | | 2 | | | 1 | 1 | | | 2 | 1 | 1 | 3 | 1 | 2 | | | |
| <i>Summe grauer Kasten</i> | <i>0</i> | <i>0</i> | <i>0</i> | <i>0</i> | <i>0</i> | <i>0</i> | <i>7</i> | <i>3</i> | <i>10</i> | <i>13</i> | <i>11</i> | <i>18</i> | <i>5</i> | <i>4</i> | <i>5</i> | <i>2</i> | <i>2</i> | <i>1</i> |
| Summe gesamt | 81 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Inzidenz

Für die Teilpopulation 1 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) ergibt sich aus der Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 für das Jahr 2021 eine Inzidenz von $n = 6$, für die vorangegangenen Jahre eine Inzidenz zwischen 5 und 27 (46) (siehe Tabelle 3-9).

Für die Teilpopulation 2 (Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) ergibt sich aus der Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 für das Jahr 2021 eine Inzidenz von $n = 1$, für die vorangegangenen Jahre eine Inzidenz zwischen 2 und 14 (46) (siehe Tabelle 3-10).

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 der HIV-1-Infektion für die Teilpopulationen 1 und 2 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre bzw. Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) abgeleitet werden. Entsprechend wird zur Abschätzung der Prävalenz bis zum Jahr 2027 jeweils eine Fortschreibung der Zahl für das Jahr 2021 angewandt (Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12).

Tabelle 3-11: Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz von HIV-Infektionen bei Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahre (Teilpopulation 1) bis zum Jahr 2027

| <i>Teilpopulation 1</i> | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|---|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Prävalenz | 145 ^a | ~145 ^a |
| ^a Wert ermittelt aus SurvStat@RKI 2.0 (Tabelle 3-9) ^b Fortschreibung des Wertes für 2021 | | | | | | | |

Tabelle 3-12: Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz von HIV-Infektionen bei Kindern ab 6 bis < 12 Jahre (Teilpopulation 2) bis zum Jahr 2027

| <i>Teilpopulation 2</i> | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 |
|--|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Prävalenz | 81 ^a | ~81 ^b |
| ^a Wert ermittelt aus SurvStat@RKI 2.0 (Tabelle 3-10) ^b Fortschreibung des Wertes für 2021 | | | | | | | |

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Anzahl der GKV-Patient*innen in den Teilpopulationen 1 und 2

| Zielpopulation | Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|---|---|---|
| Teilpopulation 1 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) | 145 | 128 |
| Teilpopulation 2 (Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) | 81 | 71 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 für das Jahr 2020 zugrunde gelegt. Demnach betrug die Zahl der HIV-1-infizierten Jugendlichen ab 12 bis < 18 Jahre (Teilpopulation 1) $n = 145$ (siehe Tabelle 3-9) und die Zahl der HIV-1-infizierten Kinder ab 6 bis < 12 Jahre (Teilpopulation 2) $n = 81$ (siehe Tabelle 3-10). Neuere Zahlen liegen nicht vor. Diese Zahlen werden für das Einreichungsjahr des Dossiers (2022) als bestverfügbare Abschätzung erachtet. Unsicherheitsfaktoren der Abschätzung sind in Abschnitt 3.2.3 dargelegt.

Der Anteil der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation errechnet sich basierend auf Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit und der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes (48, 49). Demnach waren 2020 in Deutschland 88,1 % der Bevölkerung in der GKV versichert (73.274.000 GKV-Versicherte / 83.155.031 Einwohner). Unter Verwendung dieses Prozentsatzes ergibt sich eine Anzahl von 128 GKV-Patient*innen in der Teilpopulation 1 bzw. 71 GKV-Patient*innen in der Teilpopulation 2.

Die entsprechende Berechnung ist in einer Excel-Tabelle dem Dossier beigelegt (50).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Anzahl der Patient*innen, 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 Patient*innen in der GKV |
|--|--|--------------------------|-------------------------------------|
| Dolutegravir | Teilpopulation 1 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) | Nicht quantifizierbar | 128 |
| Dolutegravir | Teilpopulation 2 (Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) | Nicht quantifizierbar | 71 |
| HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1 | | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 Patient*innen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der Anzahl der Patient*innen 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 3.1.2 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-Patient*innen in der Zielpopulation errechnet sich basierend auf Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit (48) und der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes (49).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. 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. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen. AWMF-Register-Nr.: 055-002. Stand September 2020.; 2020 [Zuletzt geprüft am 17.12.2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-002l_S2k_HIV-Therapie-Schwangerschaft-und-HIV-exponierten_Neugeborenen_2020-10_01.pdf.
8. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: Recommendations for a public health

- approach: World Health Organization; 2021 [Zuletzt geprüft am 17.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>.
9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion bei Kindern und Jugendlichen; 2019 [Zuletzt geprüft am 22.12.2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-0111_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.
 17. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines, Version 11.0, October 2021; 2021 [Zuletzt geprüft am 20.12.2021]. Verfügbar unter: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf.
 18. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). PENTA HIV first and second line antiretroviral treatment guidelines 2019; 2019 [Zuletzt geprüft am 22.12.2021]. Verfügbar unter: <https://penta-id.org/news/guidelines/penta-hiv-1st-and-2nd-line-antiretroviral-treatment-guidelines-2019/>.
 19. Selik RM, Mokotoff ED, Branson B, Owen SM, Whitmore S, Hall HI. Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014. Centers for

- Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2014; 63(3):1–10 [Zuletzt geprüft am 22.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6303.pdf>.
20. World Health Organization (WHO). WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children; 2007 [Zuletzt geprüft am 22.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf?ua=>.
 21. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion: Version 8 vom 03.09.2020 [Zuletzt geprüft am 22.12.2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-0011_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion__2021-06.pdf.
 22. 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.
 23. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(4):a007161. doi: 10.1101/cshperspect.a007161.
 24. 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.
 25. Engelman AN. Multifaceted HIV integrase functionalities and therapeutic strategies for their inhibition. *J Biol Chem* 2019; 294(41):15137–57. doi: 10.1074/jbc.REV119.006901.
 26. 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.
 27. World Health Organization (WHO). Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens, Policy brief, July 2019 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf>.
 28. 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 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-18.51>.
 29. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten: Stand: Dezember 2019 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013490>.
 30. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Stand: November 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023278>.
 31. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten: Stand: November 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020003>.

32. DNDi, Drugs for Neglected Diseases. Ending the neglect of paediatric HIV; 2019 [Zuletzt geprüft am 12.01.2022]. Verfügbar unter: https://dndi.org/wp-content/uploads/2019/11/DNDi_PaediatricHIV_2019.pdf.
33. 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.
34. Turkova A, White E, Mujuru HA, Kekitiinwa AR, Kityo CM, Violari A et al. Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children. *New England Journal of Medicine* 2021; 385(27):2531–43. doi: 10.1056/NEJMoa2108793.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Stellbrink H-J, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F et al. Dolutegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS* 2013; 27(11):1771–8. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283612419.
 43. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive 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.
 44. Weinstein ER, Lee JS, Mendez NA, Harkness A, Safren SA, El-Sadr W. HIV/AIDS and aging: the new frontier for HIV/AIDS research and care. *AIDS* 2021; 35(12):2043–5. doi: 10.1097/QAD.0000000000003000.
 45. Robert Koch-Institut. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen im Jahr 2020 und der Gesamtzahl von Menschen, die Ende 2020 mit HIV in Deutschland leben. *Epidemiologisches Bulletin* 2021; 47:3–17 [Zuletzt geprüft am 14.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/47_21.pdf?__blob=publicationFile.
 46. Robert Koch-Institut. Abfrageparameter SurvStat@RKI 2.0 [Zuletzt geprüft am 14.01.2022]. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de>.
 47. Statistisches Bundesamt. DESTATIS, GENESIS-Online Datenbank, 23211-0003: Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen, Altersgruppen. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> [Zuletzt geprüft am 14.01.2022].
 48. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung, Kennzahlen und Faustformeln, Stand Juli 2021 [Zuletzt geprüft am 14.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
 49. Statistisches Bundesamt. DESTATIS, GENESIS-Online Datenbank; 12411-0001, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2020 [Zuletzt geprüft am 14.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
 50. ViiV Healthcare GmbH. Berechnungen der Zielpopulation Dolutegravir; 2022.

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 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-15: 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*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|--|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Dolutegravir | Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 | 1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Atazanavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 | 1 |
| Darunavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 | 1 |
| Efavirenz | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 | 1 |
| Enfuvirtid | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 | 1 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|--|--|---|---|---|
| Etravirin | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 | 1 |
| Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 | 1 |
| Lopinavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche | 365 | 1 |
| Maraviroc | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 | 1 |
| Nevirapin | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche | 365 | 1 |
| Raltegravir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 | 1 |
| Rilpivirin | Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Kontinuierlich | 365 | 1 |
| Tipranavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig von der Körperoberfläche | 365 | 1 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|------------------|---|---|
| Die hier aufgeführten Arzneimittel werden jeweils als dritte Substanz in Kombination mit einer antiretroviralen Sockeltherapie (Backbone) aus 2 NRTI angewandt. Das Backbone ist für alle hier aufgeführten Arzneimittel gleich und wird daher nicht gesondert aufgelistet. | | | | |
| HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1; NRTI: Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren | | | | |
| <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 3-15 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). Das Backbone unterscheidet sich zwischen Dolutegravir und der zVT nicht, sodass die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT diesbezüglich gleich sind. Dementsprechend werden in Tabelle 3-15 nur die Arzneimittel aufgeführt, die das Backbone im Rahmen einer ART ergänzen. Dies entspricht dem Vorgehen in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Dolutegravir (2–4).

Zu bewertendes Arzneimittel Dolutegravir

Dolutegravir wird in Kombination mit weiteren Wirkstoffen im Zuge einer ART zur Behandlung der Infektion mit HIV-1 eingesetzt (5, 6). Das vorliegende Dossier wird zu einer erneuten Nutzenbewertung gemäß Beschluss des G-BA vom 20. August 2020 vorgelegt (7, 8) und bezieht sich auf die Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen ab 6 bis < 18 Jahren.

Für Kinder und Jugendliche mit HIV-1 ab 6 bis < 18 Jahren sind zwei Darreichungsformen von Dolutegravir zugelassen: Neben der Darreichungsform als Filmtablette gibt es auch eine kindgerechte Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (5, 6). Die Angaben zur Dosierung und zum Behandlungsmodus von Dolutegravir in dieser Altersgruppe sind der jeweiligen Fachinformation entnommen (5, 6).

Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird entsprechend den WHO-Gewichtsbändern abhängig vom Körpergewicht dosiert; die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation ist in Tabelle 3-16 dargestellt. Die Behandlung mit Dolutegravir in dieser Darreichungsform ist ab einem Körpergewicht von 3 kg möglich.

Tabelle 3-16: Dosierungsempfehlung Dolutegravir als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 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: (5) | |

Dolutegravir als Filmtablette steht Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren und einem Körpergewicht von 14 kg zur Verfügung. Die Dosierungsempfehlung gemäß Fachinformation ist in Tabelle 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-17: Dosierungsempfehlung Dolutegravir als Filmtabletten für Kinder und Jugendliche

| Körpergewicht (kg) | Dosis |
|--------------------|---|
| 14 bis < 20 | 40 mg einmal täglich (Alternative Dosierungsempfehlung: 20 mg zweimal täglich) |
| ≥ 20 | 50 mg einmal täglich (Alternative Dosierungsempfehlung: 25 mg zweimal täglich) |
| Quelle: (6) | |

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Die Angaben in Tabelle 3-15 zum Behandlungsmodus für die zVT sind den zugehörigen Fachinformationen entnommen (9–43).

Die relevanten Wirkstoffe sind gemäß der Festsetzung der zVT je nach Teilpopulation unterschiedlich:

- Teilpopulation 1a (Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre): Rilpivirin
- Teilpopulation 1b (Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre): Die zVT ist eine patientenindividuelle ART 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. Entsprechend kommen folgende Wirkstoffe infrage: Atazanavir in Kombination mit Ritonavir, Darunavir in Kombination mit Ritonavir, Efavirenz, Enfuvirtid, Etravirin, Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir, Lopinavir in Kombination mit Ritonavir, Maraviroc, Nevirapin, Raltegravir und Tipranavir in Kombination mit Ritonavir.
- Teilpopulation 2a (Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre): Atazanavir in Kombination mit Ritonavir
- Teilpopulation 2b (Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre): Die zVT ist eine patientenindividuelle ART 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. Folgende Wirkstoffe kommen infrage: Atazanavir in Kombination mit Ritonavir, Darunavir in Kombination mit Ritonavir, Efavirenz, Enfuvirtid, Etravirin, Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir, Lopinavir in Kombination mit Ritonavir, Maraviroc, Nevirapin sowie Raltegravir. Tipranavir ist in Deutschland nicht mehr in der kindgerechten Darreichungsform als Lösung zum Einnehmen verfügbar, sondern nur noch als Weichkapseln (Wirkstärke 250 mg). Die Weichkapseln sind für Patient*innen ab 12 Jahren zugelassen (12). Tipranavir kommt daher für Teilpopulation 2b nicht infrage.

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 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Behandlungstage pro Patient*in 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*in pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Dolutegravir | <p>Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre</p> <p>Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre</p> <p>Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre</p> <p>Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre</p> | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Atazanavir in Kombination mit Ritonavir | <p>Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre</p> <p>Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre</p> <p>Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre</p> | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 |
| Darunavir in Kombination mit Ritonavir | <p>Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre</p> <p>Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre</p> | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 |
| Efavirenz | <p>Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre</p> <p>Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre</p> | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 |
| Enfuvirtid | <p>Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre</p> | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) |
|--|--|---|---|
| | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | | |
| Etravirin | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 |
| Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 |
| Lopinavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche | 365 |
| Maraviroc | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 |
| Nevirapin | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche | 365 |
| Raltegravir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht | 365 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungsmodus | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) |
|---|---|--|---|
| Rilpivirin | Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Kontinuierlich | 365 |
| Tipranavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig von der Körperoberfläche | 365 |
| Die hier aufgeführten Arzneimittel werden jeweils als dritte Substanz in Kombination mit einer antiretroviralen Sockeltherapie (Backbone) aus 2 NRTI angewandt. Das Backbone ist für alle hier aufgeführten Arzneimittel gleich und wird daher nicht gesondert aufgelistet. | | | |
| HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus 1; NRTI: Nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren | | | |
| <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*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation 1 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient*in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Dolutegravir | Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 365 | Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 30 mg einmal täglich (oder 15 mg zweimal täglich) | 0,03 g × 365 Tage = 10,95 g |
| | | | Filmtabletten 50 mg einmal täglich (oder 25 mg zweimal täglich) | 0,05 g × 365 Tage = 18,25 g |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Atazanavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 365 | Atazanavir, Pulver zum Einnehmen 300 mg einmal täglich + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 100 mg einmal täglich | Atazanavir: 0,3 g × 365 Tage = 109,50 g + Ritonavir: 0,1 g × 365 Tage = 36,5 g |
| | | | Atazanavir, Hartkapseln 300 mg einmal täglich + Ritonavir, Filmtabletten 100 mg einmal täglich | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient*in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|---|--|--|
| Darunavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 365 | <p>Darunavir, Suspension zum Einnehmen 800 mg einmal täglich oder 600 mg zweimal täglich</p> <p>+</p> <p>Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 100 mg einmal bzw. zweimal täglich</p> | <p>Anwendung einmal täglich:</p> <p>Darunavir: $0,8 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 292 \text{ g}$</p> <p>+</p> <p>Ritonavir: $0,1 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 36,5 \text{ g}$</p> <p>Anwendung zweimal täglich:</p> <p>Darunavir: $0,6 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 438 \text{ g}$</p> <p>+</p> <p>Ritonavir: $0,1 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$</p> |
| | | | <p>Darunavir, Filmtabletten 800 mg einmal täglich oder 600 mg zweimal täglich</p> <p>+</p> <p>Ritonavir, Filmtabletten 100 mg einmal bzw. zweimal täglich</p> | <p>Anwendung einmal täglich:</p> <p>Darunavir: $0,8 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 292 \text{ g}$</p> <p>+</p> <p>Ritonavir: $0,1 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 36,5 \text{ g}$</p> <p>Anwendung zweimal täglich:</p> <p>Darunavir: $0,6 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 438 \text{ g}$</p> <p>+</p> <p>Ritonavir: $0,1 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$</p> |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient*in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|---|--|---|
| Efavirenz | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 365 | Hartkapseln 600 mg | $0,6 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 219 \text{ g}$ |
| | | | Filmtabletten (ab 40 kg Körpergewicht) 600 mg | $0,6 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 219 \text{ g}$ |
| Enfuvirtid | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 365 | 90 mg zweimal täglich | $0,09 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 65,7 \text{ g}$ |
| Etravirin | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 365 | 200 mg zweimal täglich | $0,2 \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 146 \text{ g}$ |
| Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 365 | Fosamprenavir, Suspension zum Einnehmen 700 mg zweimal täglich + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 100 mg zweimal täglich | Fosamprenavir $0,7 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 511 \text{ g}$ + Ritonavir $0,1 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$ |
| | | | Fosamprenavir, Filmtabletten 700 mg zweimal täglich + Ritonavir, Filmtabletten 100 mg zweimal täglich | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient*in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) | |
|--|---|---|---|---|--|
| Lopinavir in Kombination mit Ritonavir ¹ | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 365 | Lopinavir/Ritonavir, Lösung zum Einnehmen 400 mg Lopinavir und 100 mg Ritonavir zweimal täglich | Lopinavir $0,4 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 292 \text{ g}$ Ritonavir $0,1 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$ | |
| | | | Lopinavir/Ritonavir, Filmtabletten 400 mg Lopinavir und 100 mg Ritonavir zweimal täglich | | |
| Maraviroc | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 365 | Lösung zum Einnehmen 150 oder 300 mg zweimal täglich (abhängig von der Begleitmedikation) | $(0,15 \text{ oder } 0,3 \text{ g}) \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 109,5 \text{ g oder } 219 \text{ g}$ | |
| | | | Filmtabletten 150 oder 300 mg zweimal täglich (abhängig von der Begleitmedikation) | | |
| Nevirapin ² | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 365 | Suspension zum Einnehmen 200 mg zweimal täglich | $0,2 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 146 \text{ g}$ | |
| | | | Tabletten 200 mg zweimal täglich | | |
| | | | Retardtabletten 400 mg einmal täglich | | |
| Raltegravir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 365 | Kautabletten 300 mg zweimal täglich | $0,3 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 219 \text{ g}$ | |
| | | | Filmtabletten 600 mg zweimal täglich | $0,6 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 438 \text{ g}$ | |

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

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient*in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|---|---|---|---|
| Rilpivirin | Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 365 | Filmtabletten 25 mg einmal täglich | 0,025 g × 365 Tage = 9,125 g |
| Tipranavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 365 | Tipranavir, Weichkapseln 500 mg zweimal täglich + Ritonavir, Filmtabletten 200 mg zweimal täglich | Tipranavir 0,5 g × 2 × 365 Tage = 365 g + Ritonavir 0,2 g × 2 × 365 Tage = 146 g |
| <p>¹ Nur als Kombinationspräparat (Lopinavir/Ritonavir) verfügbar</p> <p>² Die Behandlung mit Nevirapin beginnt mit einer 14-tägigen Einleitungsphase mit reduzierter Dosis. Da es sich bei der HIV-1-Infektion um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und die Einleitungsphase nur einmal notwendig ist, wird die Einleitungsphase nicht berücksichtigt und nur die kontinuierliche Therapie dargestellt.</p> | | | | |

Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation 2 (Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient*in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Dolutegravir | Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | 365 | Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: 30 mg einmal täglich oder 15 mg zweimal täglich | 0,03 g × 365 Tage = 10,95 g |
| | | | Filmtabletten: 50 mg einmal täglich oder 25 mg zweimal täglich | 0,05 g × 365 Tage = 18,25 g |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Atazanavir in Kombination mit Ritonavir ¹ | Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | 365 | Atazanavir, Pulver zum Einnehmen <u>Untere Grenze¹</u> 250 mg einmal täglich <u>Obere Grenze²</u> 300 mg einmal täglich + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze¹</u> 80 mg einmal täglich <u>Obere Grenze²</u> 100 mg einmal täglich | <u>Untere Grenze¹</u> Atazanavir: 0,25 g × 365 Tage = 91,25 g + Ritonavir: 0,08 g × 365 Tage = 29,2 g <u>Obere Grenze²</u> Atazanavir: 0,3 g × 365 Tage = 109,50 g + Ritonavir: 0,1 g × 365 Tage = 36,5 g |
| | | | Atazanavir, Hartkapseln <u>Untere Grenze¹</u> 200 mg einmal täglich <u>Obere Grenze²</u> 300 mg einmal täglich + Ritonavir, Filmtabletten 100 mg einmal täglich | <u>Untere Grenze¹</u> Atazanavir: 0,2 g × 365 Tage = 73 g + Ritonavir: 0,1 g × 365 Tage = 36,5 g <u>Obere Grenze²</u> Atazanavir: 0,3 g × 365 Tage = 109,50 g |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient*in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|---|---|---|
| | | | | + Ritonavir: 0,1 g × 365 Tage = 36,5 g |
| Darunavir in Kombination mit Ritonavir ¹ | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | 365 | Darunavir, Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze¹</u> 600 mg einmal täglich oder 380 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze²</u> 800 mg einmal täglich oder 600 mg zweimal täglich + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze¹</u> 100 mg einmal täglich oder 50 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze²</u> 100 mg einmal täglich oder 100 mg zweimal täglich | Anwendung einmal täglich: Darunavir: <u>Untere Grenze¹</u> 0,6 g × 365 Tage = 219 g <u>Obere Grenze²</u> 0,8 g × 365 Tage = 292 g + Ritonavir: 0,1 g × 365 Tage = 36,5 g Anwendung zweimal täglich: Darunavir: <u>Untere Grenze¹</u> 0,38 g × 2 × 365 Tage = 277,4 g <u>Obere Grenze²</u> 0,6 g × 2 × 365 Tage = 438 g + Ritonavir: <u>Untere Grenze¹</u> 0,05 g × 2 × 365 Tage = 36,5 g <u>Obere Grenze²</u> 0,1 g × 2 × 365 Tage = 73 g |
| | | | Darunavir, Filmtabletten <u>Untere Grenze¹</u> 600 mg einmal täglich oder 375 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze¹</u> 800 mg einmal täglich oder 600 mg zweimal täglich | Anwendung einmal täglich: Darunavir: <u>Untere Grenze¹</u> 0,6 g × 365 Tage = 219 g <u>Obere Grenze²</u> 0,8 g × 365 Tage = 292 g |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient*in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|---|--|---|
| | | | + Ritonavir, Filmtabletten <u>Untere Grenze¹</u> 100 mg einmal täglich oder 50 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze²</u> 100 mg einmal täglich oder 100 mg zweimal täglich | + Ritonavir: $0,1 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 36,5 \text{ g}$ Anwendung zweimal täglich: Darunavir: <u>Untere Grenze¹</u> $0,375 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 273,75 \text{ g}$ <u>Obere Grenze²</u> $0,6 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 438 \text{ g}$ + Ritonavir: <u>Untere Grenze¹</u> $0,05 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 36,5 \text{ g}$ <u>Obere Grenze²</u> $0,1 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$ |
| Efavirenz | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | 365 | Hartkapseln <u>Untere Grenze¹</u> 300 mg einmal täglich <u>Obere Grenze²</u> 600 mg einmal täglich | <u>Untere Grenze¹</u> $0,3 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 109,5 \text{ g}$ <u>Obere Grenze²</u> $0,6 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 219 \text{ g}$ |
| | | | Filmtabletten (ab 40 kg Körpergewicht) 600 mg einmal täglich | $0,6 \text{ g} \times 365 \text{ Tage} = 219 \text{ g}$ |
| Enfuvirtid | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | 365 | <u>Untere Grenze¹</u> 45 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze²</u> 81 mg zweimal täglich | <u>Untere Grenze¹</u> $0,045 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 32,85 \text{ g}$ <u>Obere Grenze²</u> $0,081 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 59,13 \text{ g}$ |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient*in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|---|---|---|
| Etravirin | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | 365 | <u>Untere Grenze¹</u> 125 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze²</u> 200 mg zweimal täglich | <u>Untere Grenze¹</u> $0,125 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 91,25 \text{ g}$ <u>Obere Grenze²</u> $0,2 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 146 \text{ g}$ |
| Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | 365 | Fosamprenavir, Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze¹</u> 424,8 mg (18 mg/kg Körpergewicht) zweimal täglich <u>Obere Grenze²</u> 700 mg zweimal täglich + | Fosamprenavir <u>Untere Grenze¹</u> $0,4248 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 310,104 \text{ g}$ <u>Obere Grenze²</u> $0,7 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 511 \text{ g}$ + |
| | | | Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze¹</u> 70,8 mg (3 mg/kg Körpergewicht) zweimal täglich <u>Obere Grenze²</u> 100 mg zweimal täglich | Ritonavir <u>Untere Grenze¹</u> $0,0708 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 51,684 \text{ g}$ <u>Obere Grenze²</u> $0,1 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$ |
| Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | 365 | Fosamprenavir, Filmtabletten (ab 39 kg Körpergewicht) 700 mg zweimal täglich + | Fosamprenavir $0,7 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 511 \text{ g}$ + |
| | | | Ritonavir, Filmtabletten 100 mg zweimal täglich | Ritonavir $0,1 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$ |
| Lopinavir in Kombination mit Ritonavir ³ | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | 365 | Lopinavir/Ritonavir, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze¹</u> 236 mg Lopinavir + 59 mg Ritonavir zweimal täglich | <u>Untere Grenze¹</u> Lopinavir $0,236 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 172,28 \text{ g}$ Ritonavir $0,059 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 43,07 \text{ g}$ |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient*in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|---|---|--|
| | | | <u>Obere Grenze²</u> 400 mg Lopinavir + 100 mg Ritonavir zweimal täglich | <u>Obere Grenze²</u> Lopinavir $0,4 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 292 \text{ g}$ Ritonavir $0,1 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$ |
| | | | Lopinavir/Ritonavir, Filmtabletten <u>Untere Grenze¹</u> 200 mg Lopinavir + 50 mg Ritonavir zweimal täglich <u>Obere Grenze²</u> 400 mg Lopinavir + 100 mg Ritonavir zweimal täglich | <u>Untere Grenze¹</u> Lopinavir $0,2 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 146 \text{ g}$ Ritonavir $0,05 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 36,5 \text{ g}$ <u>Obere Grenze²</u> Lopinavir $0,4 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 292 \text{ g}$ Ritonavir $0,1 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 73 \text{ g}$ |
| Maraviroc | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | 365 | Maraviroc, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze¹</u> 75 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze²</u> 300 mg zweimal täglich | <u>Untere Grenze¹</u> $0,075 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 54,75 \text{ g}$ <u>Obere Grenze²</u> $0,3 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 219 \text{ g}$ |
| | | | Maraviroc, Filmtabletten <u>Untere Grenze¹</u> 75 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze²</u> 300 mg zweimal täglich | |
| Nevirapin ⁶ | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | 365 | Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze⁴</u> 134 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze⁵</u> 200 mg zweimal täglich | <u>Untere Grenze⁴</u> $0,134 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 97,82 \text{ g}$ <u>Obere Grenze⁵</u> $0,2 \text{ g} \times 2 \times 365 \text{ Tage} = 146 \text{ g}$ |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne) | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient*in (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|---|---|---|---|
| | | | Tabletten (bei einem Körpergewicht über 50 kg oder einer Körperoberfläche über 1,25 m ²) 200 mg zweimal täglich | 0,2 g × 2 × 365 Tage = 146 g |
| | | | Retardtabletten ⁷ 400 mg einmal täglich | 0,4 g × 365 Tage = 146 g |
| Raltegravir | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | 365 | Kautabletten <u>Untere Grenze</u> ¹ 150 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze</u> ² 300 mg zweimal täglich | <u>Untere Grenze</u> ¹ 0,15 g × 2 × 365 Tage = 109,5 g <u>Obere Grenze</u> ² 0,3 g × 2 × 365 Tage = 219 g |
| | | | Filmtabletten (ab 25 kg Körpergewicht) <u>Untere Grenze</u> 400 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze</u> ² 600 mg zweimal täglich | <u>Untere Grenze</u> 0,4 g × 2 × 365 Tage = 292 g <u>Obere Grenze</u> ² 0,6 g × 2 × 365 Tage = 438 g |
| <p>¹ Zur Bestimmung der unteren Grenze wird ein Kind im Alter von 6 bis unter 7 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 23,6 kg zugrunde gelegt (siehe Tabelle 3-21)</p> <p>² Zur Bestimmung der oberen Grenze wird ein Kind im Alter von 11 bis unter 12 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 42,1 kg zugrunde gelegt (siehe Tabelle 3-21)</p> <p>³ Nur als Kombinationspräparat (Lopinavir/Ritonavir) verfügbar</p> <p>⁴ Zur Bestimmung der unteren Grenze wird ein Kind im Alter von 6 bis unter 7 Jahren mit einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 0,89 m² zugrunde gelegt (siehe Tabelle 3-21)</p> <p>⁵ Zur Bestimmung der oberen Grenze wird ein Kind im Alter von 11 bis unter 12 Jahren mit einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,32 m² zugrunde gelegt (siehe Tabelle 3-21)</p> <p>⁶ Die Behandlung mit Nevirapin beginnt mit einer 14-tägigen Einleitungsphase mit reduzierter Dosis. Da es sich bei der HIV-1-Infektion um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und die Einleitungsphase nur einmal notwendig ist, wird die Einleitungsphase nicht berücksichtigt und nur die kontinuierliche Therapie dargestellt.</p> <p>⁷ Retardtabletten (Wirkstärke 400 mg) können von Kindern gemäß dem Dosierungsschema für Erwachsene eingenommen werden, wenn sie mindestens 8 Jahre alt sind und mindestens 43,8 kg wiegen oder jünger als 8 Jahre sind und mindestens 25 kg wiegen oder eine Körperoberfläche von mindestens 1,17 m² (berechnet unter Verwendung der Mosteller-Formel) haben.</p> | | | | |

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).

Die ART-Medikamente sind in der Regel in mehreren Darreichungsformen verfügbar. Für Proteaseinhibitoren, die in Kombination mit Ritonavir verabreicht werden, wird angenommen, dass die Patient*innen entweder alle Wirkstoffe in Tablettenform einnehmen oder – insbesondere falls sie (noch) keine Tabletten schlucken können – für alle Wirkstoffe die alternative kindgerechte Darreichungsform (z. B. Suspension zum Einnehmen) anwenden.

Da die Dosierung der ART-Medikamente abhängig vom Körpergewicht oder der Körperoberfläche erfolgt, wird für den Verbrauch ggf. eine Spanne mit unterer und oberer Grenze entsprechend dem durchschnittlichen Körpergewicht bzw. der durchschnittlichen Körperoberfläche in der relevanten Altersgruppe angegeben (siehe Tabelle 3-21). In Teilpopulation 1 (Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) werden für die Bestimmung der unteren Grenze die Durchschnittswerte für Jugendliche im Alter von 12 bis unter 13 Jahren zugrunde gelegt, zur Bestimmung der oberen Grenze die Durchschnittswerte für Jugendliche im Alter von 17 bis unter 18 Jahren, in Teilpopulation 2 (6 bis < 12 Jahre) die Durchschnittswerte für Kinder im Alter von 6 bis unter 7 Jahren (untere Grenze) bzw. im Alter von 11 bis unter 12 Jahren (obere Grenze). Die Durchschnittswerte für Körpergröße und Körpergewicht entstammen der Online-Datenbank des Informationssystems der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (44). Zur Berechnung der durchschnittlichen Körperoberfläche wurde die Formel von Mosteller verwendet (45).

Tabelle 3-21: Durchschnittliche Körpermaße zur Bestimmung der minimalen bzw. maximalen Dosierung für Arzneimittel, die nach Körpergewicht oder Körperoberfläche dosiert werden

| Alter | Durchschnittliche Körpergröße ¹ | Durchschnittliches Körpergewicht ¹ | Durchschnittliche Körperoberfläche ² |
|---|--|---|---|
| Teilpopulation 1 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) | | | |
| <u>Untere Grenze</u> 12 bis unter 13 Jahre | 156 cm | 47,1 kg | 1,43 m ² |
| <u>Obere Grenze</u> 17 bis unter 18 Jahre | 174 cm | 67,0 kg | 1,80 m ² |
| Teilpopulation 2 (Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) | | | |
| <u>Untere Grenze</u> 6 bis unter 7 Jahre | 122 cm | 23,6 kg | 0,89 m ² |
| <u>Obere Grenze</u> 11 bis unter 12 Jahre | 150 cm | 42,1 kg | 1,32 m ² |
| ¹ Quelle: (44) | | | |
| ² Berechnung nach Mosteller (45) | | | |

Zu bewertendes Arzneimittel Dolutegravir

Die Dosierung von Dolutegravir für Kinder und Jugendliche ab 6 bis < 18 Jahre ist gewichtsabhängig (siehe auch Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17). Ab einem Körpergewicht von 20 kg beläuft sich der tägliche Verbrauch von Dolutegravir in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf 30 mg (5), in der Darreichungsform als Filmtablette auf 50 mg (6). Da das durchschnittliche Körpergewicht eines Kindes im Alter von 6 bis unter 7 Jahren bereits 23,6 kg beträgt, gilt diese Dosis für alle in diesem Dossier betrachteten Teilpopulationen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Atazanavir in Kombination mit Ritonavir

Atazanavir steht in den Darreichungsformen als Pulver zum Einnehmen und als Hartkapseln zur Verfügung (10, 14).

Für beide Darreichungsformen beträgt die empfohlene Atazanavir-Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg 300 mg in Kombination mit 100 mg Ritonavir einmal täglich. Diese Dosis gilt für die Teilpopulation 1b (therapieerfahrene Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) sowie für die obere Grenze in den Teilpopulationen 2a und 2b (therapie-naive bzw. therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahre). Für die untere Grenze des Verbrauchs in den Teilpopulationen 2a und 2b gilt die Dosierungsempfehlung für Kinder. Atazanavir als Pulver zum Einnehmen wird mit einer Dosis von 250 mg in Kombination mit 80 mg Ritonavir einmal täglich empfohlen, Atazanavir als Hartkapseln in einer Dosis von 200 mg in Kombination mit 100 mg Ritonavir einmal täglich.

Darunavir in Kombination mit Ritonavir

Darunavir ist als Suspension zum Einnehmen und als Filmtablette verfügbar (20, 27, 42). Darunavir kann einmal oder zweimal täglich eingenommen werden, je nach Anwendungsschema ist der tägliche Verbrauch unterschiedlich.

Für beide Darreichungsformen wird für therapieerfahrene Kinder und Jugendliche ab 40 kg die Anwendung von 800 mg Darunavir in Kombination mit 100 mg Ritonavir einmal täglich bzw. die Anwendung von 600 mg Darunavir in Kombination mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich (= 1.200 mg Darunavir und 200 mg Ritonavir pro Tag) empfohlen. Diese Dosis gilt für Teilpopulation 1b (therapieerfahrene Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) sowie die obere Grenze in der Teilpopulation 2b (therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahre). Für die untere Grenze des Verbrauchs in der Teilpopulation 2b wird die Dosierungsempfehlung für therapieerfahrene Kinder mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 30 kg zugrunde gelegt. In der Darreichungsform als Suspension zum Einnehmen wird die Anwendung von 600 mg Darunavir in Kombination mit 100 mg Ritonavir einmal täglich bzw. die Anwendung von 380 mg Darunavir in Kombination mit 50 mg Ritonavir zweimal täglich (= 760 mg Darunavir und 100 mg

Ritonavir pro Tag) empfohlen, in der Darreichungsform als Filmtablette beträgt die entsprechende Empfehlung 600 mg Darunavir in Kombination mit 100 mg Ritonavir einmal täglich bzw. 375 mg Darunavir in Kombination mit 50 mg Ritonavir zweimal täglich (= 750 mg Darunavir und 100 mg Ritonavir pro Tag).

Efavirenz

Efavirenz ist als Hartkapseln und Filmtabletten verfügbar (11, 15).

Die pädiatrische Dosis von Efavirenz als Hartkapseln richtet sich nach dem Körpergewicht. Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg beträgt die Dosis 600 mg täglich. Diese Dosis gilt für die Teilpopulation 1b (therapieerfahrene Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) sowie die obere Grenze in der Teilpopulation 2b (therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahre). Für die untere Grenze des Verbrauchs von Efavirenz als Hartkapseln in der Teilpopulation 2b wird die Dosierungsempfehlung für Kinder mit einem Körpergewicht von 20 kg bis < 25 kg zugrunde gelegt, die Dosis beträgt 300 mg einmal täglich.

Efavirenz Filmtabletten sind für Kinder unter einem Körpergewicht von 40 kg nicht geeignet. Für Kinder und Jugendliche ab einem Körpergewicht von 40 kg beträgt die empfohlene Dosis 600 mg einmal täglich.

Enfuvirtid

Enfuvirtid wird bei Kindern und Jugendlichen gewichtsabhängig dosiert (32).

Für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von $\geq 42,6$ kg beträgt die Dosis 90 mg zweimal täglich. Diese Dosis gilt für die Teilpopulation 1b (therapieerfahrene Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre). Für die Teilpopulation 2b (therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahre) bildet die Dosierungsempfehlung für Kinder mit einem Körpergewicht von 20,1 kg bis 24,5 kg (45 mg Enfuvirtid zweimal täglich) die untere Grenze und die Dosisempfehlung für Kinder mit einem Körpergewicht von 38,1 kg bis 42,5 kg (81 mg Enfuvirtid zweimal täglich) die obere Grenze.

Etravirin

Etravirin ist in der Darreichungsform als Tablette erhältlich (19). Für pädiatrische Patient*innen mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg beträgt die empfohlene Dosis von Etravirin 200 mg zweimal täglich. Diese Dosis gilt für die Teilpopulation 1b (therapieerfahrene Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) sowie die obere Grenze in der Teilpopulation 2b (therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahre). Für die untere Grenze des Verbrauchs von Etravirin in der Teilpopulation 2b wird die Dosierungsempfehlung für Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 20 kg bis < 25 kg zugrunde gelegt, die Dosis beträgt 125 mg zweimal täglich (19).

Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir

Fosamprenavir ist in den Darreichungsformen als Suspension zum Einnehmen und als Filmtabletten verfügbar (39, 40).

Für die Suspension zum Einnehmen (50 mg/mL) beträgt die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 39 kg 700 mg Fosamprenavir in Kombination mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich. Diese Dosis gilt für die Teilpopulation 1b (therapieerfahrene Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) sowie für die obere Grenze in der Teilpopulation 2b (therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahre). Für Kinder unter 39 kg wird eine Dosierung von 18 mg/kg Fosamprenavir in Kombination mit 3 mg/kg Ritonavir empfohlen (39). In der Fachinformation von Fosamprenavir als Suspension zum Einnehmen werden keine Dosierungsempfehlungen für Kinder mit Körpergewicht unter 25 kg angegeben. Es wird davon ausgegangen, dass auch bei einem Körpergewicht von 23,6 kg die gewichtsabhängige Dosierungsempfehlung für Kinder unter 39 kg zum Tragen kommt. Entsprechend ergibt sich für die untere Grenze des Verbrauchs in der Teilpopulation 2b (therapieerfahrene Kinder ab 6 bis unter 12 Jahre) eine Dosierung von 424,8 mg Fosamprenavir (8,5 mL der Suspension zum Einnehmen) plus 70,8 mg Ritonavir zweimal täglich.

Fosamprenavir in der Darreichungsform als Filmtablette ist nur für Kinder und Jugendliche geeignet, die mindestens 39 kg wiegen, darunter wird die Darreichung als Suspension zum Einnehmen empfohlen (40). Die empfohlene Dosierung von Fosamprenavir als Filmtabletten beträgt 700 mg in Kombination mit 100 mg Ritonavir zweimal täglich.

Lopinavir in Kombination mit Ritonavir

Lopinavir/Ritonavir ist nur als Kombinationspräparat als Lösung zum Einnehmen sowie als Filmtabletten verfügbar (9, 43).

Für Lopinavir/Ritonavir als Lösung zum Einnehmen mit einer Konzentration von (80 mg + 20 mg)/mL wird eine möglichst genaue Dosierung basierend auf dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche empfohlen; zur Bestimmung des Verbrauchs wird die gewichtsabhängige Dosierung dargestellt. Bei einem Körpergewicht von ≥ 40 kg beträgt die Dosierungsempfehlung 5 mL der Lösung zum Einnehmen (400 mg Lopinavir plus 100 mg Ritonavir) zweimal täglich. Diese Dosis gilt für die Teilpopulation 1b (therapieerfahrene Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) sowie für die obere Grenze in der Teilpopulation 2b (therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahre). Für die untere Grenze in der Teilpopulation 2b wird die Dosierungsempfehlung bei einem Körpergewicht von ≥ 15 kg bis 40 kg zugrunde gelegt, diese beträgt 10 mg Lamivudin / 2,5 mg Ritonavir pro Kilogramm Körpergewicht zweimal täglich, mit einem Körpergewicht von 23,6 kg (siehe Tabelle 3-21) entspricht dies 236 mg Lopinavir / 59 mg Ritonavir (2,95 mL der Lösung zum Einnehmen) zweimal täglich.

Lopinavir/Ritonavir in der Darreichungsform als Filmtabletten wird bei Kindern ebenfalls nach Körpergewicht oder Körperoberfläche dosiert; zur Bestimmung des Verbrauchs wird auch hier die gewichtsabhängige Dosierung dargestellt. Bei einem Körpergewicht von > 35 kg wird die

Anwendung von 400 mg Lopinavir plus 100 mg Ritonavir zweimal täglich empfohlen. Diese Dosis gilt für die Teilpopulation 1b (therapieerfahrene Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) sowie für die obere Grenze in der Teilpopulation 2b (therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahre). Für die untere Grenze in der Teilpopulation 2b wird die Dosierungsempfehlung für Kinder mit einem Körpergewicht von 15 bis 25 kg zugrunde gelegt, diese beträgt 200 mg Lopinavir plus 50 mg Ritonavir zweimal täglich.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lopinavir/Ritonavir mit Efavirenz oder Nevirapin kann die dargestellte Dosierung unzureichend sein, sodass eine Dosiserhöhung erforderlich ist. Diese Dosiserhöhung wird zur Darstellung des Verbrauchs nicht berücksichtigt.

Maraviroc

Maraviroc ist in den Darreichungsformen als Lösung zum Einnehmen und Filmtabletten verfügbar (34, 35). Die Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche sind für beide Darreichungsformen gleich, sie richten sich nach dem Körpergewicht und variieren in Abhängigkeit von Interaktionen mit der gleichzeitig angewendeten ART und mit anderen Arzneimitteln.

Für beide Darreichungsformen lautet die Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg 150 mg Maraviroc zweimal täglich bei Anwendung mit Substanzen, die starke CYP3A-Inhibitoren sind, bzw. 300 mg zweimal täglich mit Substanzen, die keine starken CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren sind. Daher wird für die Teilpopulation 1b (therapieerfahrene Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) je nach Begleitmedikation ein Verbrauch von 300 bis 600 mg Maraviroc pro Tag angesetzt.

In der Teilpopulation 2b (therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahre) wird zur Bestimmung der oberen Grenze des Verbrauchs die Dosierungsempfehlung von 300 mg zweimal täglich angesetzt, diese gilt für Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg bei Einsatz mit Substanzen, die keine starken CYP3A-Inhibitoren oder Induktoren sind. Für die untere Grenze des Verbrauchs in der Teilpopulation 2b wird die Dosierungsempfehlung für Kinder mit einem Körpergewicht von 25 kg bis < 30 kg zugrunde gelegt, diese beträgt 75 mg zweimal täglich. Für diese Patient*innen fehlen Daten, um eine höhere Dosis je nach Begleitmedikation zu belegen.

Nevirapin

Der Wirkstoff Nevirapin ist in drei Darreichungsformen verfügbar: als Suspension zum Einnehmen, als Tabletten und in Form von Retardtabletten (13, 28, 29).

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Nevirapin mit einer 14-tägigen Einleitungsphase mit reduzierter Dosis zu beginnen. Da es sich bei der HIV-1-Infektion um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und die Einleitungsphase nur einmal

notwendig ist, wird die Einleitungsphase im Folgenden nicht berücksichtigt und nur die kontinuierliche Therapie dargestellt. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss im Nutzenbewertungsverfahren für Cabotegravir (2021) im Anwendungsgebiet HIV-1-Infektion (46).

Für Nevirapin als Suspension zum Einnehmen lautet die Dosierungsempfehlung für Patient*innen ab 16 Jahren sowie Kinder und Jugendliche mit einer Körperoberfläche ab $1,25 \text{ m}^2$ zweimal täglich 200 mg. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 146 g, dieser gilt für die Teilpopulation 1b (therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre). Zur Bestimmung des Verbrauchs für die Teilpopulation 2b (therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) wird die Dosierungsempfehlung nach Körperoberfläche gemäß Mosteller-Formel (45) zugrunde gelegt (zweimal täglich 150 mg/m^2). Für die untere Grenze (Körperoberfläche: $0,89 \text{ m}^2$) ergibt sich damit ein Verbrauch von 134 mg pro Anwendung (13,4 mL der Suspension zum Einnehmen mit einer Konzentration von 50 mg/5 mL) und somit ein Jahresverbrauch von 97,82 g. Für die obere Grenze ergibt sich mit einer Körperoberfläche von $1,32 \text{ m}^2$ ein Verbrauch von 199 mg pro Anwendung; vereinfachend wird ein Verbrauch von 200 mg pro Anwendung angesetzt (200 mg einmal täglich für 14 Tage, gefolgt von 200 mg zweimal täglich – Letzteres entspricht der maximalen Gesamttagesdosis von 400 mg, die gemäß Fachinformation nicht überschritten werden darf), die Obergrenze des Jahresverbrauchs beträgt somit 146 g.

Nevirapin als Tablette ist gemäß Fachinformation geeignet für größere Kinder und insbesondere Jugendliche unter 16 Jahren mit einem Körpergewicht über 50 kg oder einer Körperoberfläche über $1,25 \text{ m}^2$ gemäß der Mosteller-Formel. Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg zweimal täglich. Daraus ergibt sich ein Jahresverbrauch von 146 g. Diese Angaben gelten für die Teilpopulation 1b sowie für Patient*innen in der Teilpopulation 2b mit einem Körpergewicht über 50 kg oder einer Körperoberfläche über $1,25 \text{ m}^2$. Nevirapin als Tablette kommt somit für die meisten Patient*innen der Teilpopulation 2b nicht infrage – das durchschnittliche Körpergewicht eines Kindes im Alter von 11 bis unter 12 Jahren beträgt 42,1 kg, die durchschnittliche Körperoberfläche $1,32 \text{ m}^2$ (siehe Tabelle 3-21).

Nevirapin als Retardtablette ist in und der Wirkstärke 400 mg verfügbar (29), geringere Wirkstärken sind in Deutschland derzeit nicht auf dem Markt. Die Retardtabletten in der Wirkstärke 400 mg können von Kindern gemäß dem Dosierungsschema für Erwachsene (einmal täglich eine Retardtablette) eingenommen werden, wenn sie mindestens 8 Jahre alt sind und mindestens 43,8 kg wiegen oder jünger als 8 Jahre sind und mindestens 25 kg wiegen oder eine Körperoberfläche von mindestens $1,17 \text{ m}^2$ (berechnet unter Verwendung der Mosteller-Formel) haben. Der Jahresverbrauch beträgt 146 g, sowohl für Teilpopulation 1b als auch Teilpopulation 2b.

Raltegravir

Auch Raltegravir ist in verschiedenen Darreichungsformen verfügbar. Für die Zielpopulation kommt eine Anwendung als Kautablette sowie für Patient*innen mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg als Filmtablette infrage (23–25).

Für Raltegravir als Kautablette wird bei einem Körpergewicht von ≥ 40 kg eine Dosis von 300 mg zweimal täglich empfohlen. Diese Dosis gilt für die Teilpopulation 1b (therapieerfahrene Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre) sowie für die obere Grenze in der Teilpopulation 2b (therapieerfahrene Kinder ab 6 bis < 12 Jahre). Für die untere Grenze in der Teilpopulation 2b wird die Dosierungsempfehlung bei einem Körpergewicht von 20 kg bis < 25 kg herangezogen, diese beträgt 150 mg zweimal täglich.

Für Raltegravir als Filmtablette wird bei einem Körpergewicht von ≥ 40 kg eine Dosis von 600 mg zweimal täglich empfohlen. Diese Dosis gilt für die Teilpopulation 1b sowie für die obere Grenze in der Teilpopulation 2b. Für die untere Grenze des Verbrauchs von Raltegravir als Filmtablette in der Teilpopulation 2b wird die Dosierungsempfehlung für Kinder mit einem Körpergewicht von ≥ 25 kg herangezogen, die Dosis beträgt 400 mg zweimal täglich.

Rilpivirin

Rilpivirin ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln indiziert für die Behandlung von Infektionen mit HIV-1 bei antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/mL (18). Rilpivirin ist somit nur für die Teilpopulation 1a (therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) relevant. Die empfohlene Dosierung beträgt 25 mg einmal täglich (18).

Tipranavir in Kombination mit Ritonavir

Tipranavir ist als Weichkapseln in der Wirkstärke 250 mg verfügbar wird in Kombination mit Ritonavir eingesetzt (12). Die Weichkapseln kommen für mehrfach vorbehandelte Patient*innen ab 12 Jahren und somit nur für die Teilpopulation 1b (therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) infrage. Die Dosierungsempfehlung beträgt 500 mg Tipranavir in Kombination mit 200 mg Ritonavir zweimal täglich.

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-22: 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 zum Einnehmen Wirkstärke: 5 mg; 60 Stück | 143,60 € [145,37 € – 1,77 € ^a] |
| | TIVICAY (ViiV Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 10 mg; 30 Stück | 143,60 € [145,37 € – 1,77 € ^a] |
| | TIVICAY (ViiV Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 25 mg; 30 Stück | 361,19 € [362,96 € – 1,77 € ^a] |
| | TIVICAY (ViiV Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 50 mg; 30 Stück | 723,86 € [725,63 € – 1,77 € ^a] |
| | TIVICAY (ViiV Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 50 mg; 90 Stück | 2.133,41 € [2.135,18 € – 1,77 € ^a] |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| Atazanavir in Kombination mit Ritonavir | REYATAZ (Bristol-Myers Squibb) Pulver zum Einnehmen Wirkstärke: 50 mg; 30 Stück (Beutel) | 149,35 € [159,32 € – 1,77 € ^a – 8,20 € ^b] |
| | Atazanavir Accord (accord healthcare) Hartkapseln Wirkstärke: 200 mg; 60 Stück | 480,80 € [506,05 € – 1,77 € ^a – 23,48 € ^b] |
| | Atazanavir Accord (accord healthcare) Hartkapseln Wirkstärke: 300 mg; 30 Stück | 399,81 € [421,03 € – 1,77 € ^a – 19,45 € ^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 |
|---|---|---|
| | <p><i>NORVIR (AbbVie)</i> Pulver zum Herstellen einer Suspension zum Einnehmen Wirkstärke: 100 mg; 30 Stück</p> | <p>54,14 € [62,38 € – 1,77 € – 2,43 €^b – 4,04 €^c]</p> |
| | <p><i>RITONAVIR Accord (accord Healthcare)</i> Filmtabletten Wirkstärke: 100 mg; 90 Stück</p> | <p>107,05 € [113,68 € – 1,77 € – 4,86 €^b]</p> |
| Darunavir in Kombination mit Ritonavir | <p>PREZISTA (Janssen-Cilag) Suspension zum Einnehmen Wirkstärke: 100 mg/ml; 200 ml</p> | <p>708,89 € [751, 65 € – 1,77 €^a – 40,99 €^b]</p> |
| | <p>PREZISTA (Janssen Cilag) Filmtabletten Wirkstärke: 75 mg; 480 Stück</p> | <p>1.268,09 € [1.343,63 € – 1,77 €^a – 73,77 €^b]</p> |
| | <p>PREZISTA (Janssen Cilag) Filmtabletten Wirkstärke: 150 mg; 240 Stück</p> | <p>1.268,09 € [1.343,63 € – 1,77 €^a – 73,77 €^b]</p> |
| | <p>DARUNAVIR Accord (accord Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 600 mg; 60 Stück</p> | <p>396,17 € [397,94 € – 1,77 €^a]</p> |
| | <p>DARUNAVIR Accord (accord Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke 800 mg; 30 Stück</p> | <p>269,74 € [271,51 € – 1,77 €^a]</p> |
| | <p><i>NORVIR (AbbVie)</i> Pulver zum Herstellen einer Suspension zum Einnehmen Wirkstärke: 100 mg; 30 Stück</p> | <p>54,14 € [62,38 € – 1,77 € – 2,43 €^b – 4,04 €^c]</p> |
| | <p><i>RITONAVIR Accord (accord Healthcare)</i> Filmtabletten Wirkstärke: 100 mg; 90 Stück</p> | <p>107,05 € [113,68 € – 1,77 € – 4,86 €^b]</p> |
| Efavirenz | <p>SUSTIVA (Bristol-Myers Squibb) Hartkapseln Wirkstärke: 100 mg; 30 Stück</p> | <p>76,11 € [83,53 € – 1,77 €^a – 4,00 €^b – 1,65 €^d]</p> |
| | <p>SUSTIVA (Bristol-Myers Squibb) Hartkapseln Wirkstärke: 200 mg; 90 Stück</p> | <p>418,91 € [444,67 € – 1,77 €^a – 23,99 €^b]</p> |
| | <p>EFAVIRENZ Accord (accord healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 600 mg; 90 Stück</p> | <p>658,22 € [659,99 € – 1,77 €^a]</p> |
| Enfuvirtid | <p>FUEZON (Roche Pharma) Pulver und Lösungsmittel zum Herstellen einer Injektionslösung Wirkstärke: 90 mg/ml; 60 Stück</p> | <p>2.158,23 € [2.350,00 € – 1,77 €^a – 130,92 €^b – 59,08 €^d]</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 |
|---|---|---|
| Etravirin | INTELENCE (Janssen-Cilag) Tabletten Wirkstärke: 25 mg; 120 Stück | 170,91 € [206,04 € – 1,77 € ^a – 10,78 € ^b – 22,58 € ^d] |
| | INTELENCE (Janssen-Cilag) Tabletten Wirkstärke: 100 mg; 120 Stück | 629,37 € [667,47 € – 1,77 € ^a – 36,33 € ^b] |
| | INTELENCE (Janssen-Cilag) Tabletten Wirkstärke: 200 mg; 60 Stück | 629,37 € [667,47 € – 1,77 € ^a – 36,33 € ^b] |
| Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir | TELZIR (ViiV Healthcare) Suspension zum Einnehmen Wirkstärke: 50 mg/ml; 225 ml | 184,58 € [196,61 € – 1,77 € ^a – 10,26 € ^b] |
| | TELZIR (ViiV Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 700 mg; 60 Stück | 647,17 € [709,56 € – 1,77 € ^a – 38,66 € ^b – 21,96 € ^d] |
| | NORVIR (AbbVie) Pulver zum Herstellen einer Suspension zum Einnehmen Wirkstärke: 100 mg; 30 Stück | 54,14 € [62,38 € – 1,77 € – 2,43 € ^b – 4,04 € ^c] |
| | RITONAVIR Accord (accord Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 100 mg; 90 Stück | 107,05 € [113,68 € – 1,77 € – 4,86 € ^b] |
| Lopinavir in Kombination mit Ritonavir ¹ | KALETRA (AbbVie) Lösung zum Einnehmen Wirkstärke: (80 mg + 20 mg)/mL; 5 × 60 mL | 701,42 € [803,43 € – 1,77 € ^a – 37,59 € ^b – 62,65 € ^c] |
| | LOPINAVIR/Ritonavir Accord (accord Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 200 mg / 50 mg; 360 Stück | 1.839,83 € [1.933,42 € – 1,77 € ^a – 91,82 € ^b] |
| Maraviroc | CESENTRI (ViiV Healthcare) Lösung zum Einnehmen Wirkstärke: 20 mg/mL, 230 mL | 517,19 € [548,72 € – 1,77 € ^a – 29,76 € ^b] |
| | CESENTRI (ViiV Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 25 mg; 120 Stück | 337,00 € [357,96 € – 1,77 € ^a – 19,19 € ^b] |
| | CESENTRI (ViiV Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 75 mg; 120 Stück | 1.012,73 € [1.073,30 – 1,77 € ^a – 58,80 € ^b] |
| | CESENTRI (ViiV Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 150 mg; 60 Stück | 1.012,73 € [1.073,30 – 1,77 € ^a – 58,80 € ^b] |
| | CESENTRI (ViiV Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 300 mg; 60 Stück | 1.012,73 € [1.073,30 – 1,77 € ^a – 58,80 € ^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 |
|--|---|--|
| Nevirapin | VIRAMUNE (Boehringer Ingelheim) Suspension zum Einnehmen Wirkstärke: 50 mg/5 mL; 240 mL | 108,36 € [116,18 € – 1,77 € ^a – 5,81 € ^b] |
| | NEVIRAPIN-Hormosan (Hormosan Pharma) Tabletten Wirkstärke: 200 mg; 120 Stück | 252,71 € [267,21 € – 1,77 € ^a – 12,15 € ^b – 0,58 € ^c] |
| | NEVIRAPIN Accord (accord Healthcare) Retardtabletten Wirkstärke: 400 mg; 30 Stück | 283,86 € [299,30 € – 1,77 € ^a – 13,67 € ^b] |
| Raltegravir | ISENTRESS (Merck Sharp & Dohme) Kautabletten Wirkstärke: 25 mg; 60 Stück | 61,11 € [65,90 € – 1,77 € ^a – 3,02 € ^b] |
| | ISENTRESS (Merck Sharp & Dohme) Kautabletten Wirkstärke: 100 mg; 60 Stück | 215,88 € [229,75 € – 1,77 € ^a – 12,10 € ^b] |
| | ISENTRESS (Merck Sharp & Dohme) Filmtabletten Wirkstärke: 400 mg; 180 Stück | 2.448,15 € [2.594,82 € – 1,77 € ^a – 144,90 € ^b] |
| | ISENTRESS (Merck Sharp & Dohme) Filmtabletten Wirkstärke: 600 mg; 180 Stück | 2.448,15 € [2.594,82 € – 1,77 € ^a – 144,90 € ^b] |
| Rilpivirin | EUDRANT (Janssen-Cilag) Filmtabletten Wirkstärke: 25 mg; 30 Stück | 372,75 € [374,52 € – 1,77 € ^a] |
| Tipranavir in Kombination mit Ritonavir | APTIVUS (Boehringer Ingelheim) Weichkapseln Wirkstärke: 250 mg; 120 Stück | 892,69 € [946,23 € – 1,77 € ^a – 51,77 € ^b] |
| | RITONAVIR Accord (accord Healthcare) Filmtabletten Wirkstärke: 100 mg; 90 Stück | 107,05 € [113,68 € – 1,77 € – 4,86 € ^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: Preismoratoriums-Rabatt nach § 130a Absatz 3a SGB V des pharmazeutischen Unternehmers.</p> <p>Angaben gemäß Lauer-Taxe mit Stand 15.01.2022.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB V: Sozialgesetzbuch Fünftes Buch</p> | | |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für den Vergleich der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT ist das Backbone nicht relevant, da sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die zVT im Rahmen einer ART in Kombination mit einem Backbone aus zwei NRTI angewendet werden (1). Deswegen werden die Kosten für das Backbone nicht mit angegeben.

Zu bewertendes Arzneimittel Dolutegravir

Dolutegravir ist in den Darreichungsformen als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und als Filmtablette verfügbar.

Tabelle 3-22 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) in der Darreichungsform als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ergeben sich demnach folgende Kosten pro Packung für die GKV:

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

- Apothekenabgabepreis = 145,37 €
- Apothekenrabatt gemäß §130 SGB V = 1,77 €

Daraus ergeben sich die Kosten der GKV pro Packung von 143,60 €.

Für Dolutegravir (TIVICAY) in der Darreichungsform als Filmtablette ergeben sich folgende Kosten pro Packung für die GKV:

TIVICAY, Filmtabletten, 50 mg, 90 Stück

- Apothekenabgabepreis = 2.135,18 €
- Apothekenrabatt gemäß §130 SGB V = 1,77 €

Daraus ergeben sich die Kosten der GKV pro Packung von 2.133,41 €.

TIVICAY, Filmtabletten, 50 mg, 30 Stück

- Apothekenabgabepreis = 725,63 €
- Apothekenrabatt gemäß §130 SGB V = 1,77 €

Daraus ergeben sich die Kosten der GKV pro Packung von 723,86 €.

TIVICAY, Filmtabletten, 25 mg, 30 Stück

- Apothekenabgabepreis = 362,96 €
- Apothekenrabatt gemäß §130 SGB V = 1,77 €

Daraus ergeben sich die Kosten der GKV pro Packung von 361,19 €.

TIVICAY, Filmtabletten, 10 mg, 30 Stück

- Apothekenabgabepreis = 145,37 €
- Apothekenrabatt gemäß §130 SGB V = 1,77 €

Daraus ergeben sich die Kosten der GKV pro Packung von 143,60 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Für die Darstellung der Kosten pro Packung wurde jeweils die wirtschaftlichste Packung gewählt. Importarzneimittel wurden nicht einbezogen. Darüber hinaus wurde berücksichtigt, dass die Arzneimittel entsprechend der Dosierung nach Körpergewicht oder Körperoberfläche in verschiedenen Wirkstärken zum Einsatz kommen können. Weiterhin wurden die verschiedenen zugelassenen Darreichungsformen dargestellt.

Die in Tabelle 3-22 angegebenen Preise basieren auf der Lauer-Taxe Stand 15.01.2022.

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 3-23 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). 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 3-23: 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*in pro Jahr |
|--|--|---|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Dolutegravir | Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | Keine | Keine |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Atazanavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | Keine | Keine |
| Darunavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | Keine | Keine |
| Efavirenz | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | Keine | Keine |
| Enfuvirtid | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | Keine | Keine |

| 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*in pro Jahr |
|--|--|---|--|--|
| Etravirin | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | Keine | Keine |
| Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | Keine | Keine |
| Lopinavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | Keine | Keine |
| Maraviroc | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | Keine | Keine |
| Nevirapin | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | Keine | Keine |
| Raltegravir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | Keine | Keine |
| Rilpivirin | Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Keine | Keine | Keine |
| Tipranavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Keine | Keine | Keine |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß den Fachinformationen bestehen bei der Anwendung von Dolutegravir und der zVT keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen (5, 6, 9–43).

Auch in bisherigen Beschlüssen des G-BA im Anwendungsgebiet HIV-1-Infektion wurde dies entsprechend dargestellt (2–4, 47–50).

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). Bei Anwendung von Nevirapin sollten gemäß Fachinformation die Leberfunktionswerte überwacht werden (13, 28, 29); die Kosten hierfür werden bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Somit werden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen eingerechnet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 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 3-24: 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 3-24 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 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle

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

3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (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 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient*in)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient*in pro Jahr in Euro |
|--|--|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Dolutegravir | Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | 0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Atazanavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | 0 |
| Darunavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | 0 |
| Efavirenz | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | 0 |
| Enfuvirtid | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | 0 |
| Etravirin | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | 0 |
| Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Keine | 0 |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient*in pro Jahr in Euro |
|--|--|---|--|
| | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | | |
| Lopinavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | 0 |
| Maraviroc | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | 0 |
| Nevirapin | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | 0 |
| Raltegravir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Keine | 0 |
| Rilpivirin | Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Keine | 0 |
| Tipranavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Keine | 0 |

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 3-26 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 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient*in) – Teilpopulation 1 (Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittel-kosten pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient*in pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient*in in Euro |
|--|---|---|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Dolutegravir | Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen | | | 5.241,40 € – 8.788,96 € |
| | | Einmal oder zweimal täglich: TIVICAY 5.241,40 € | 0 € | 0 € | |
| | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Filmtablette | | | |
| | | TIVICAY Einmal täglich: 8.652,16 € Zweimal täglich: 8.788,96 € | 0 € | 0 € | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Atazanavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Atazanavir, Pulver zum Einnehmen + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen | | | 5.298,51 € – 11.561,25 € |
| | | Atazanavir: REYATAZ 10.902,55 € + Ritonavir: NORVIR 658,70 € = 11.561,25 € | 0 € | 0 € | |
| | | Atazanavir, Hartkapseln + Ritonavir, Filmtabletten | | | |
| | | Atazanavir: ATAZANAVIR Accord 4.864,36 € | 0 € | 0 € | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittel-kosten pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient*in pro Jahr in € | Jahres-therapie-kosten pro Patient*in in Euro |
|--|---|---|--|---|---|
| | | + Ritonavir: RITONAVIR Accord 434,15 € = 5.298,51 € | | | |
| Darunavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Darunavir, Suspension zum Einnehmen + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen | | | 3.715,99 € – 16.842,10 € |
| | | <i>Einmal täglich:</i> Darunavir: PREZISTA 10.349,79 € + Ritonavir: NORVIR 658,70 € = 11.008,49 € | 0 € | 0 € | |
| | | <i>Zweimal täglich:</i> Darunavir: PREZISTA 15.524,69 € + Ritonavir: NORVIR 1.317,41 € = 16.842,10 € | | | |
| | | Darunavir, Filmtabletten + Ritonavir, Filmtabletten | | | |
| | | <i>Einmal täglich:</i> Darunavir: DARUNAVIR Accord 3.281,84 € + Ritonavir: RITONAVIR Accord 434,15 € = 3.715,99 € | 0 € | 0 € | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittel-kosten pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient*in pro Jahr in € | Jahres-therapie-kosten pro Patient*in in Euro |
|--|---|---|--|---|---|
| | | Zweimal täglich: Darunavir: DARUNAVIR Accord 4.820,07 € + Ritonavir: RITONAVIR Accord 868,29 € = 5.688,36 € | | | |
| Efavirenz | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Hartkapseln | | | 2.669,45 € – 5.096,74 € |
| | | SUSTIVA 5.096,74 € | 0 € | 0 € | |
| | | Filmtabletten (ab 40 kg Körpergewicht) | | | |
| | | EFAVIRENZ Accord 2.669,45 € | 0 € | 0 € | |
| Enfuvirtid | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Pulver und Lösungsmittel zum Herstellen einer Injektionslösung | | | 26.258,47 € |
| | | FUZEON 26.258,47 € | 0 € | 0 € | |
| Etravirin | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Tabletten | | | 7.657,34 € |
| | | INTELENCE 7.657,34 € | 0 € | 0 € | |
| Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Suspension zum Einnehmen (ab 25 kg Körpergewicht) | | | 8.742,19 € – 9.701,44 € |
| | | Fosamprenavir: TELZIR 8.384,03 € + Ritonavir: NORVIR 1.317,41 € = 9.701,44 € | 0 € | 0 € | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittel-kosten pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient*in pro Jahr in € | Jahres-therapie-kosten pro Patient*in in Euro |
|--|---|---|--|---|---|
| | | Filmtabletten (ab 39 kg Körpergewicht) | | | |
| | | Fosamprenavir: TELZIR 7.873,90 € + Ritonavir: RITONAVIR Accord 868,29 € = 8.742,19 € | 0 € | 0 € | |
| Lopinavir in Kombination mit Ritonavir ¹ | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Lösung zum Einnehmen | | | 7.461,53 € – 8.533,94 € |
| | | KALETRA 8.533,94 € | 0 € | 0 € | |
| | | Filmtabletten | | | |
| | | LOPINAVIR/ Ritonavir Accord 7.461,53 € | 0 € | 0 € | |
| Maraviroc | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Lösung zum Einnehmen | | | 12.300,50 € – 24.622,74 € |
| | | CELSENTRI 20 mg/mL Lösung zum Einnehmen 12.311,37 € oder 24.622,74 € (abhängig von der Begleitmedikation) | 0 € | 0 € | |
| | | Filmtabletten | | | |
| | | 12.300,50 € – 12.321,55 € | 0 € | 0 € | |
| Nevirapin ² | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Suspension zum Einnehmen | | | 1.537,32 € – 6.606,50 € |
| | | VIRAMUNE 6.606,50 € | 0 € | 0 € | |
| | | Tabletten (ab 50 kg Körpergewicht) | | | |
| | | NEVIRAPIN-Hormosan 1.537,32 € | 0 € | 0 € | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittel-kosten pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient*in pro Jahr in € | Jahres-therapie-kosten pro Patient*in in Euro |
|---|---|---|--|---|---|
| | | Retardtabletten | | | |
| | | NEVIRAPIN accord 3.453,63 € | 0 € | 0 € | |
| Raltegravir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Kautabletten | | | 7.879,62 € – 9.928,61 € |
| | | ISENTRESS 7.879,62 € | 0 € | 0 € | |
| | | Filmtabletten | | | |
| | | ISENTRESS 9.928,61 € | 0 € | 0 € | |
| Rilpivirin | Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Filmtabletten | | | 4.535,13 € |
| | | EURANT 4.535,13 € | 0 € | 0 € | |
| Tipranavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | Weichkapseln | | | 12.597,65 € |
| | | Tipranavir: APTIVUS 10.861,06 € + Ritonavir: RITONAVIR Accord 1.736,59 € = 12.597,65 | | | |
| <p>¹ Nur als Kombinationspräparat (Lopinavir/Ritonavir) verfügbar</p> <p>² Die Behandlung mit Nevirapin beginnt mit einer 14-tägigen Einleitungsphase mit reduzierter Dosis. Da es sich bei der HIV-1-Infektion um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und die Einleitungsphase nur einmal notwendig ist, wird die Einleitungsphase nicht berücksichtigt und nur die kontinuierliche Therapie dargestellt.</p> | | | | | |

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient*in) – Teilpopulation 2 (Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient*in pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient*in in Euro |
|--|--|---|--|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Dolutegravir | Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen | | | 5.241,40 € – 8.788,96 € |
| | | Einmal oder zweimal täglich: TIVICAY 5.241,40 € | 0 € | 0 € | |
| | | Filmtablette | | | |
| | | TIVICAY Einmal täglich: 8.652,16 € Zweimal täglich: 8.788,96 € | 0 € | 0 € | |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Atazanavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Atazanavir, Pulver zum Einnehmen + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen | | | 3.359,02 € – 11.561,25 € |
| | | Atazanavir: REYATAZ 9.085,46 € – 10.902,55 € + Ritonavir: NORVIR 658,70 € = 9.744,16 € – 11.561,25 € | 0 € | 0 € | |
| | | Atazanavir, Hartkapseln + Ritonavir, Filmtablettten | | | |
| | | Atazanavir: ATAZANAVIR Accord 2.924,87 € – 4.864,36 € | 0 € | 0 € | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient*in pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient*in in Euro |
|--|---|---|--|---|---|
| | | + Ritonavir: RITONAVIR Accord 434,15 € = 3.359,02 € – 5.298,51 € | | | |
| Darunavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Darunavir, Suspension zum Einnehmen + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen | | | 2.844,18 € – 16.842,10 € |
| | | <i>Einmal täglich:</i> Darunavir: PREZISTA 7.762,35 € – 10.349,79 € + Ritonavir: NORVIR 658,70 € = 8.421,05 € – 11.008,50 € | 0 € | 0 € | |
| | | <i>Zweimal täglich:</i> Darunavir: PREZISTA 9.832,30 € – 15.524,69 € + Ritonavir: NORVIR 658,70 € – 1.317,41 € = 10.491,00 € – 16.842,10 € | | | |
| | | Darunavir, Filmtabletten + Ritonavir, Filmtabletten | | | |
| | | <i>Einmal täglich:</i> Darunavir: DARUNAVIR Accord | 0 € | 0 € | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient*in pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient*in in Euro |
|--|---|--|--|---|---|
| | | 2.410,03 € – 3.281,84 € + Ritonavir: RITONAVIR Accord 434,15 € = 2.844,18 € – 3.715,99 € <i>Zweimal täglich:</i> Untere Grenze des Verbrauchs: Darunavir: PREZISTA (75 mg) 9.642,77 € + Ritonavir: RITONAVIR Accord 434,15 € = 10.076,91 € Obere Grenze des Verbrauchs: Darunavir: DARUNAVIR Accord 4.820,07€ + Ritonavir: RITONAVIR Accord 868,29 € = 5.688,36 € | | | |
| Efavirenz | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Hartkapseln | | | |
| | | SUSTIVA 2.778,02 € – 5.096,74 € | 0 € | 0 € | 2.669,45 € – 5.096,74 € |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient*in pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient*in in Euro |
|--|---|---|--|---|---|
| | | Filmtabletten (ab 40 kg Körpergewicht) | | | |
| | | EFAVIRENZ Accord 2.669,45 € | 0 € | 0 € | |
| Enfuvirtid | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Pulver und Lösungsmittel zum Herstellen einer Injektionslösung | | | 26.258,47 € |
| | | FUZEON 26.258,47 € | 0 € | 0 € | |
| Etravirin | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Tabletten | | | 4.868,37 € – 7.657,34 € |
| | | INTELENCE 4.868,37 € – 7.657,34 € | 0 € | 0 € | |
| Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Suspension zum Einnehmen | | | 6.407,72 € – 9.701,44 € |
| | | Fosamprenavir: TELZIR 5.090,31 € – 8.384,03 € + Ritonavir: NORVIR 1.317,41 € = 6.407,72 € – 9.701,44 € | 0 € | 0 € | |
| | | Filmtabletten (ab 39 kg Körpergewicht) | | | |
| | | Fosamprenavir: TELZIR 7.873,90 € + Ritonavir: RITONAVIR Accord 868,29 € = 8.742,19 € | 0 € | 0 € | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient*in pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient*in in Euro |
|--|---|--|--|---|---|
| Lopinavir in Kombination mit Ritonavir ¹ | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Lösung zum Einnehmen | | | 3.730,77 € – 8.533,94 € |
| | | KALETRA 5.035,03 € – 8.533,94 € | 0 € | 0 € | |
| | | Filmtabletten | | | |
| | | LOPINAVIR/ Ritonavir Accord 3.730,77 € – 7.461,53 € | 0 € | 0 € | |
| Maraviroc | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Lösung zum Einnehmen | | | 6.150,25 € – 24.622,74 € |
| | | CESENTRI 20 mg/mL Lösung zum Einnehmen 6.155,69 € – 24.622,74 € | 0 € | 0 € | |
| | | Filmtabletten | | | |
| | | 6.150,25 € – 12.321,55 € | 0 € | 0 € | |
| Nevirapin ² | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Suspension zum Einnehmen | | | 1.537,32 € – 6.606,50 € |
| | | VIRAMUNE 4.426,36 € – 6.606,50 € | 0 € | 0 € | |
| | | Tabletten (ab 50 kg Körpergewicht) | | | |
| | | NEVIRAPIN- Hormosan 1.537,32 € | 0 € | 0 € | |
| | | Retardtabletten ³ | | | |
| | | NEVIRAPIN accord 3.453,63 € | 0 € | 0 € | |
| Raltegravir | Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | Kautabletten | | | 3.939,81 € – 9.928,61 € |
| | | ISENTRESS 3.939,81 € – 7.879,62 € | 0 € | 0 € | |

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient*in pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient*in in Euro |
|---|---|---|--|---|---|
| | | Filmtabletten | | | |
| | | ISENTRESS 9.928,61 € | 0 € | 0 € | |
| <p>¹ Nur als Kombinationspräparat (Lopinavir/Ritonavir) verfügbar</p> <p>² Die Behandlung mit Nevirapin beginnt mit einer 14-tägigen Einleitungsphase mit reduzierter Dosis. Da es sich bei der HIV-1-Infektion um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und die Einleitungsphase nur einmal notwendig ist, wird die Einleitungsphase nicht berücksichtigt und nur die kontinuierliche Therapie dargestellt.</p> <p>³ Retardtabletten (Wirkstärke 400 mg) können auch von Kindern gemäß dem Dosierungsschema für Erwachsene eingenommen werden, wenn sie mindestens 8 Jahre alt sind und mindestens 43,8 kg wiegen oder jünger als 8 Jahre sind und mindestens 25 kg wiegen oder eine Körperoberfläche von mindestens 1,17 m² (berechnet unter Verwendung der Mosteller-Formel) haben.</p> | | | | | |

Erläuterungen zur Berechnung der Jahrestherapiekosten

Die in Tabelle 3-26 (Teilpopulation 1) und Tabelle 3-27 (Teilpopulation 2) aufgeführten Jahrestherapiekosten wurden in Abhängigkeit der jeweiligen Darreichungsform der Arzneimittel berechnet. So wurde für Filmtabletten, Hartkapseln, Weichkapseln oder dispergierbare Tabletten der Preis tablettengenau berechnet, für Lösungen oder Suspensionen zum Einnehmen auf ein abmessbares Volumen bezogen. Für Ritonavir (Beutel à 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und Enfuvirtid (Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel zum Herstellen einer Injektionslösung) wurde jeweils der Verwurf eines angefangenen Gebindes (Beutel bzw. Durchstechflasche) für jede Anwendung berücksichtigt.

Sowohl Dolutegravir als auch die dargestellten Optionen der zVT werden in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln im Rahmen einer ART angewendet. Ein ART-Regime besteht aus einer Sockeltherapie mit zwei NRTI (Backbone) und einer dritten Substanz (siehe Abschnitt 3.2.1). Das Backbone unterscheidet sich zwischen Dolutegravir und der zVT nicht, sodass die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT diesbezüglich gleich sind. Dementsprechend werden bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten nur die Arzneimittel aufgeführt, die das Backbone im Rahmen einer ART ergänzen.

Die Berechnungen sind auch in einer Excel-Tabelle dargestellt, die diesem Dossier als Referenz beigelegt ist (51).

Zu bewertendes Arzneimittel Dolutegravir

Der Verbrauch von Dolutegravir beträgt für alle Teilpopulationen bei Anwendung von TIVICAY als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Dosierung von 30 mg einmal täglich oder alternativ 15 mg zweimal täglich, bei Anwendung von TIVICAY als Filmtablette 50 mg einmal täglich oder alternativ 25 mg zweimal täglich.

Die *minimalen Jahrestherapiekosten* ergeben sich bei Anwendung von TIVICAY als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Da eine Packung TIVICAY Tabletten zur Herstellung einer Suspension mit 60 Tabletten à 5 mg 143,60 € kostet (Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V), ergeben sich hieraus Jahrestherapiekosten von 5.241,40 €.

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* ergeben sich bei Anwendung von TIVICAY als Tablette in der Dosierung von 25 mg zweimal täglich. Eine Packung TIVICAY Filmtabletten in der Wirkstärke 25 mg mit einem Inhalt von 30 Stück kostet 361,19 €. Entsprechend betragen die maximalen Jahrestherapiekosten 8.788,96 €. Bei Anwendung von TIVICAY als Tablette in der Dosierung 50 mg einmal täglich ergeben sich unter Verwendung von TIVICAY Filmtabletten in der Wirkstärke 50 mg mit einem Preis von 2.133,41 € für eine Packung à 90 Stück Jahrestherapiekosten in Höhe von 8.652,16 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Atazanavir in Kombination mit Ritonavir

Da bei einer Behandlung mit Atazanavir eine Verwendung des pharmakologischen Verstärkers Ritonavir notwendig ist, werden die Jahrestherapiekosten beider Medikamente separat berechnet und anschließend addiert. Dabei werden die Darreichungsformen so kombiniert, dass für beide eine möglichst ähnliche Darreichungsform gewählt wird. So wird sichergestellt, dass auch die Therapiekosten für Personen, die keine Tabletten schlucken können, dargestellt sind.

In der **Teilpopulation 1b** (therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) ergeben sich die *minimalen Jahrestherapiekosten* bei Anwendung von Atazanavir als Hartkapseln mit einem Verbrauch von 300 mg einmal täglich. Eine Packung ATAZANAVIR Accord Hartkapseln mit 30 Hartkapseln in der Wirkstärke 300 mg kostet 399,81 €. Hieraus ergeben sich jährliche Kosten für Atazanavir von 4.864,36 €. Zu diesen sind die Kosten für Ritonavir bei Anwendung von RITONAVIR Accord Filmtabletten (Wirkstärke 100 mg, Anwendung von 100 mg einmal täglich) zu addieren. Eine Packung RITONAVIR Accord Filmtabletten mit einem Inhalt von 90 Stück kostet 107,05 €. Hieraus ergeben sich für Ritonavir jährliche Kosten von 434,15 €. Die gesamten minimalen Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Atazanavir und Ritonavir betragen daher 5.298,50 €.

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 1b ergeben sich bei Anwendung von REYATAZ (Pulver zum Einnehmen, 300 mg einmal täglich; entspricht 6 Beuteln à 50 mg pro Anwendung und somit 2.190 Beuteln pro Jahr) in Kombination mit NORVIR (Pulver zur

Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 100 mg einmal täglich; entspricht einem Beutel à 100 mg pro Anwendung und somit 365 Beuteln pro Jahr). Eine Packung REYATAZ Pulver zum Einnehmen mit einem Inhalt von 30 Beuteln à 50 mg kostet 149,35 €, die Kosten für eine Packung NORVIR 100 mg mit einem Inhalt von 30 Beuteln betragen 54,14 €. Hieraus errechnen sich Kosten pro Jahr von 10.902,55 € (REYATAZ) und 658,70 € (NORVIR) pro Jahr, was in der Summe Jahrestherapiekosten von 11.561,25 € ergibt.

In den **Teilpopulationen 2a und 2b** (therapienaive bzw. therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) betragen die *minimalen Jahrestherapiekosten* für Atazanavir in Kombination mit Ritonavir 3.359,02 €. Dies ergibt sich mit der unteren Grenze des Verbrauchs von Atazanavir als Hartkapseln (200 mg einmal täglich) plus Ritonavir als Filmtabletten (100 mg einmal täglich) unter Verwendung von ATAZANAVIR Accord 200 mg Hartkapseln (365 Stück pro Jahr, Kosten pro Packung à 60 Hartkapseln: 480,80 €) und RITONAVIR Accord 100 mg Filmtabletten (365 Stück pro Jahr, Kosten pro Packung à 90 Filmtabletten: 107,05 €).

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in den Teilpopulationen 2a und 2b ergeben sich mit der oberen Grenze des Verbrauchs bei Anwendung von Atazanavir als Pulver zum Einnehmen (300 mg einmal täglich) in Kombination mit Ritonavir als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (100 mg einmal täglich) und betragen 11.561,25 € (vgl. Teilpopulation 1b).

Darunavir in Kombination mit Ritonavir

Da auch bei einer Behandlung mit Darunavir eine Verwendung des pharmakologischen Verstärkers Ritonavir notwendig ist, werden die Jahrestherapiekosten beider Medikamente separat berechnet und anschließend addiert. Dabei werden die Darreichungsformen so kombiniert, dass für beide eine möglichst ähnliche Darreichungsform gewählt wird. So wird sichergestellt, dass auch die Therapiekosten für Personen, die keine Tabletten schlucken können, dargestellt sind.

Die Anwendung von Darunavir in Kombination mit Ritonavir kann einmal täglich oder zweimal täglich erfolgen.

In der **Teilpopulation 1b** (therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) ergeben sich die *minimalen Jahrestherapiekosten* bei Anwendung von Darunavir als Filmtabletten mit einem Verbrauch von 800 mg einmal täglich. Eine Packung DARUNAVIR Accord Filmtabletten in der Wirkstärke 800 mg mit 30 Stück kostet 269,74 €. Hieraus ergeben sich jährliche Kosten für Darunavir von 3.281,84 €. Zu diesen sind die Kosten für Ritonavir bei Anwendung von RITONAVIR Accord Filmtabletten (Wirkstärke 100 mg, Anwendung von 100 mg einmal täglich) zu addieren. Eine Packung RITONAVIR Accord Filmtabletten mit einem Inhalt von 90 Stück kostet 107,05 €. Hieraus ergeben sich für die Behandlung mit Ritonavir zusätzliche jährliche Kosten von 434,15 €. Die gesamten minimalen Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Darunavir und Ritonavir betragen daher 3.715,99 €.

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 1b ergeben sich bei Anwendung von PREZISTA (Suspension zum Einnehmen mit einer Konzentration von 100 mg/mL, 600 mg zweimal täglich; entspricht 6 mL der Suspension pro Anwendung und somit 4.380 mL pro Jahr) in Kombination mit NORVIR (Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 100 mg zweimal täglich; entspricht einem Beutel à 100 mg pro Anwendung und somit 730 Beuteln pro Jahr). Eine Packung PREZISTA Suspension zum Einnehmen (100 mg/mL) mit einem Inhalt von 200 mL kostet 708,89 €. Die Kosten für eine Packung NORVIR 100 mg mit einem Inhalt von 30 Beuteln betragen 54,14 €. Hieraus errechnen sich Kosten pro Jahr von 15.524,69 € (PREZISTA) und 1.317,41 € (NORVIR) pro Jahr, was in der Summe Jahrestherapiekosten von 16.842,10 € ergibt.

In der **Teilpopulation 2b** (therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) betragen die *minimalen Jahrestherapiekosten* für Darunavir in Kombination mit Ritonavir 2.844,18 €. Dies ergibt sich mit der unteren Grenze des Verbrauchs von Darunavir als Filmtabletten bei einmal täglicher Anwendung (600 mg einmal täglich) plus Ritonavir als Filmtabletten (100 mg einmal täglich) unter Verwendung von DARUNAVIR Accord 600 mg Filmtabletten (365 Stück pro Jahr, Kosten pro Packung à 60 Hartkapseln: 396,17 €) und RITONAVIR Accord 100 mg Filmtabletten (365 Stück pro Jahr, Kosten pro Packung à 90 Filmtabletten: 107,05 €).

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 2b ergeben sich mit der oberen Grenze des Verbrauchs bei zweimal täglicher Anwendung von Darunavir als Suspension zum Einnehmen (600 mg zweimal täglich) in Kombination mit Ritonavir als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (100 mg zweimal täglich) und betragen 16.842,10 € (vgl. Teilpopulation 1b).

Efavirenz

Sowohl in der **Teilpopulation 1b** (therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) als auch in der **Teilpopulation 2b** (therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) ergeben sich die *minimalen Jahrestherapiekosten* für Efavirenz als Filmtabletten mit einem Verbrauch von 600 mg einmal täglich. Bei einem Packungspreis von 658,22 € für EFAVIRENZ Accord Filmtabletten (Wirkstärke 600 mg, 90 Stück) betragen die minimalen Jahrestherapiekosten somit 2.669,45 €.

Efavirenz Filmtabletten sind für Kinder unter 40 kg Körpergewicht nicht geeignet. Bei Anwendung von Efavirenz als Hartkapseln liegen die Jahrestherapiekosten jedoch auch mit der unteren Grenze des Verbrauchs in der Teilpopulation 2b (300 mg einmal täglich) höher. Diese Dosierung soll gemäß Fachinformation mit drei Hartkapseln à 100 mg realisiert werden (15). Mit Kosten für eine Packung mit 30 SUSTIVA Hartkapseln in der Wirkstärke 100 mg von 76,11 € ergeben sich Jahrestherapiekosten von 2.778,02 €.

Sowohl in der **Teilpopulation 1b** als auch in der **Teilpopulation 2b** ergeben sich die *maximalen Jahrestherapiekosten* für Efavirenz bei Anwendung als Hartkapseln mit einer Dosis

von 600 mg einmal täglich unter Verwendung von SUSTIVA Hartkapseln in der Wirkstärke 200 mg. Bei einem Packungspreis von 418,91 € für 90 Hartkapseln betragen die maximalen Jahrestherapiekosten somit 5.096,74 €.

Enfuvirtid

Enfuvirtid steht als Pulver und Lösungsmittel zum Herstellen einer Injektionslösung unter dem Handelsnamen FUZEON zur Verfügung. Jede Durchstechflasche enthält 108 mg Enfuvirtid als lyophilisiertes Pulver, das zu einer Injektionslösung mit einer Konzentration von 90 mg/mL rekonstituiert wird. Eine Durchstechflasche ist jeweils nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt; nicht verwendete Reste sind zu entsorgen (32). Die Kosten für 60 Durchstechflaschen betragen 2.158,23 €. Unter Berücksichtigung eines Verwurfs der jeweils angefangenen Durchstechflasche bei jeder Anwendung werden insgesamt pro Jahr 730 Durchstechflaschen verbraucht, daraus ergeben sich *Jahrestherapiekosten* von 26.258,47 €. Dies gilt sowohl für die **Teilpopulation 1b** (therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) als auch die **Teilpopulation 2b** (therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre).

Etravirin

In der **Teilpopulation 1b** (therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) beträgt die Dosierungsempfehlung für Etravirin Tabletten 200 mg zweimal täglich. Bei Anwendung von INTELENCE Tabletten in der Wirkstärke 200 mg ergeben sich mit einem Packungspreis von 629,37 € für 60 Tabletten Jahrestherapiekosten von 7.657,34 €. Die Jahrestherapiekosten bei Anwendung von INTELENCE Tabletten in der Wirkstärke 100 mg sind identisch.

In der **Teilpopulation 2b** (therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) betragen die *maximalen Jahrestherapiekosten* ebenfalls 7.657,34 €, denn für die obere Grenze des Verbrauchs gilt die gleiche Dosierungsempfehlung wie für die Teilpopulation 1b. Die *minimalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 2b ergeben sich aus der unteren Grenze des Verbrauchs von 125 mg zweimal täglich. Diese Dosierung lässt sich am wirtschaftlichsten mit je einer Tablette INTELENCE in der Wirkstärke 100 mg und 25 mg pro Anwendung erreichen. Die Kosten für eine Packung à 120 Tabletten betragen 629,37 € (Wirkstärke 100 mg) bzw. 170,91 € (Wirkstärke 25 mg), daraus ergibt sich für die minimalen Jahrestherapiekosten in der Teilpopulation 2b ein Betrag von 4.868,37 €.

Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir

Bei einer Behandlung mit Fosamprenavir ist eine Verwendung des pharmakologischen Verstärkers Ritonavir notwendig, daher werden die Jahrestherapiekosten beider Medikamente separat berechnet und anschließend addiert. Dabei werden die Darreichungsformen so kombiniert, dass für beide eine möglichst ähnliche Darreichungsform gewählt wird. So wird

sichergestellt, dass auch die Therapiekosten für Personen, die keine Tabletten schlucken können, dargestellt sind.

In der **Teilpopulation 1b** (therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) ergeben sich die *minimalen Jahrestherapiekosten* bei Anwendung von Fosamprenavir als Filmtabletten mit einem Verbrauch von 700 mg zweimal täglich. Die Filmtabletten sind für Patient*innen ab 39 kg Körpergewicht geeignet. Eine Packung TELZIR Filmtabletten (Wirkstärke 700 mg, 60 Stück) kostet 647,17 €. Hieraus ergeben sich jährliche Kosten für Fosamprenavir von 7.873,90 €. Zu diesen sind die Kosten für Ritonavir bei Anwendung von RITONAVIR Accord Filmtabletten (Wirkstärke 100 mg, Anwendung von 100 mg zweimal täglich) zu addieren. Eine Packung RITONAVIR Accord Filmtabletten mit einem Inhalt von 90 Stück kostet 107,05 €, die Kosten für ein Jahr somit 868,29 €. Die gesamten minimalen Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Fosamprenavir und Ritonavir betragen daher 8.742,19 €.

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 1b ergeben sich bei Anwendung von TELZIR (Suspension zum Einnehmen mit einer Konzentration von 50 mg/mL, 700 mg zweimal täglich; entspricht 14 mL der Suspension pro Anwendung und somit 10.220 mL pro Jahr) in Kombination mit NORVIR (Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, 100 mg einmal täglich; entspricht einem Beutel à 100 mg pro Anwendung und somit 730 Beuteln pro Jahr). Eine Packung TELZIR Suspension zum Einnehmen (50 mg/mL) mit einem Inhalt von 225 mL kostet 184,58 €, Die Kosten für eine Packung NORVIR 100 mg mit einem Inhalt von 30 Beuteln betragen 54,14 €. Hieraus errechnen sich Kosten pro Jahr von 8.384,03 € (TELZIR) und 1.317,41 € (NORVIR) pro Jahr, was in der Summe Jahrestherapiekosten von 9.701,44 € ergibt.

In der **Teilpopulation 2b** (therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) betragen die *minimalen Jahrestherapiekosten* für Fosamprenavir in Kombination mit Ritonavir 6.407,72 €. Dies ergibt sich mit der unteren Grenze des Verbrauchs von Fosamprenavir als Suspension zum Einnehmen in Kombination mit Ritonavir als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Für Fosamprenavir ergibt sich die empfohlene Mindestdosis aus der Dosierungsempfehlung von 18 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich (39). Unter Verwendung von TELZIR Suspension zum Einnehmen (Konzentration 50 mg/mL) ergibt sich ein Verbrauch von 8,5 mL pro Anwendung und 6.205 mL pro Jahr, die jährlichen Kosten betragen bei einem Preis von 184,58 € für 225 mL TELZIR Suspension zum Einnehmen 5.090,31 €. Hinzu kommen die Kosten für Ritonavir (NORVIR, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, ein Beutel enthält 100 mg, eine Packung mit 30 Beuteln kostet 54,14 €). Die untere Grenze des Verbrauchs beträgt 70,8 mg pro Anwendung, hierfür wird unter Berücksichtigung des Verwurfs jeweils ein Beutel NORVIR (100 mg) benötigt, für ein ganzes Jahr 730 Beutel, die jährlichen Kosten für Ritonavir betragen somit 1.317,41 €.

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 2b ergeben sich mit der oberen Grenze des Verbrauchs von Fosamprenavir als Suspension zum Einnehmen (700 mg zweimal täglich) in Kombination mit Ritonavir als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (100 mg zweimal täglich) und betragen 9.701,44 € (vgl. Teilpopulation 1b).

Die Kosten für eine Behandlung mit Fosamprenavir als Filmtabletten (ab 39 kg Körpergewicht) liegen zwischen den angegebenen Kostengrenzen für eine Behandlung mit der Lösung zum Einnehmen.

Lopinavir in Kombination mit Ritonavir

Lopinavir in Kombination mit Ritonavir ist nur als Kombinationspräparat erhältlich, verfügbar sind die Darreichungsformen als Lösung zum Einnehmen und als Filmtabletten.

In der **Teilpopulation 1b** (therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) ergeben sich die *minimalen Jahrestherapiekosten* bei Anwendung von KALETRA Filmtabletten (400 mg Lopinavir / 100 mg Ritonavir zweimal täglich, entspricht zwei Filmtabletten der Wirkstärke 200 mg / 50 mg pro Anwendung und somit 1.460 Tabletten pro Jahr). Eine Packung LOPINAVIR/Ritonavir Accord Filmtabletten (200 mg / 50 mg) mit 360 Stück kostet 1.839,83 €, damit ergeben sich jährliche Kosten von 7.461,53 €.

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 1b ergeben sich bei Anwendung von KALETRA als Lösung zum Einnehmen (Konzentration: 80 mg Lopinavir und 20 mg Ritonavir pro Milliliter). Hiervon werden zweimal täglich 5 mL angewendet (400 mg Lopinavir und 100 mg Ritonavir pro Anwendung). Der jährliche Verbrauch beträgt somit 3.650 mL. Eine Packung KALETRA Lösung zum Einnehmen (5 × 60 mL) kostet 701,42 €, hieraus ergeben sich jährliche Kosten von 8.533,94 €.

In der **Teilpopulation 2b** (therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) betragen die *minimalen Jahrestherapiekosten* für Lopinavir in Kombination mit Ritonavir 3.730,77 €. Dies ergibt sich mit der unteren Grenze des Verbrauchs der Wirkstoffkombination als Filmtabletten (200 mg Lopinavir plus 50 mg Ritonavir zweimal täglich) unter Verwendung einer Filmtablette KALETRA der Wirkstärke 200 mg / 50 mg pro Anwendung (730 Filmtabletten pro Jahr, Kosten pro Packung à 360 Stück: 1.839,83 €).

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 2b ergeben sich mit der oberen Grenze des Verbrauchs (400 mg Lopinavir und 50 mg Ritonavir zweimal täglich) bei Anwendung von KALETRA als Lösung zum Einnehmen, zweimal täglich 5 mL und betragen 8.533,94 € (vgl. Teilpopulation 1b).

Maraviroc

In der **Teilpopulation 1b** (therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) ergeben sich die *minimalen Jahrestherapiekosten* bei Anwendung von Maraviroc als Filmtabletten mit einem Verbrauch von 150 mg zweimal täglich. Dies wird am wirtschaftlichsten unter Verwendung von CELSENTRI Filmtabletten in der Wirkstärke 25 mg erreicht, pro Gabe werden sechs Filmtabletten benötigt. Eine Packung CELSENTRI Filmtabletten in der Wirkstärke 25 mg (120 Stück) kostet 337,00 €, hieraus ergeben sich

jährliche Kosten von 12.300,50 €. Die Tablettenlast lässt sich erheblich reduzieren, indem die Dosis von 150 mg bei jeder Anwendung durch die Gabe einer einzelnen Tablette der Wirkstärke 150 mg realisiert wird, für diesen Fall ergeben sich Jahrestherapiekosten von 12.321,55 € (Kosten einer Packung CELSENTRI Filmtabletten in der Wirkstärke 150 mg, 60 Stück: 1.012,73 €). In der Dosierung 300 mg zweimal täglich betragen die Jahrestherapiekosten bei Anwendung von CELSENTRI Filmtabletten in der Wirkstärke 300 mg (Kosten einer Packung mit 60 Stück: 1.012,73 €) ebenfalls 12.321,55 €.

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 1b ergeben sich bei Anwendung von CELSENTRI als Lösung zum Einnehmen (Konzentration: 20 mg/mL) in der Dosierung 300 mg zweimal täglich, dies entspricht 15 mL pro Anwendung und 10.950 mL pro Jahr. Eine Packung CELSENTRI Lösung zum Einnehmen (20 mg/mL) mit 230 mL kostet 517,19 €, damit ergeben sich jährliche Kosten von 24.622,74 €.

In der **Teilpopulation 2b** (therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) betragen die *minimalen Jahrestherapiekosten* für Maraviroc 6.150,25 €. Dies ergibt sich mit der unteren Grenze des Verbrauchs von Maraviroc als Filmtabletten (75 mg zweimal täglich) unter Verwendung von drei Filmtabletten CELSENTRI in der Wirkstärke 25 mg pro Anwendung (2.190 Filmtabletten pro Jahr; Kosten pro Packung à 120 Stück: 337,00 €).

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 2b ergeben sich mit der oberen Grenze des Verbrauchs (300 mg zweimal täglich) bei Anwendung von CELSENTRI Lösung zum Einnehmen und betragen 24.622,74 € (vgl. Teilpopulation 1b).

Nevirapin

In der **Teilpopulation 1b** (therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) ergeben sich die *minimalen Jahrestherapiekosten* bei Anwendung von Nevirapin als Tabletten mit einem Verbrauch von 200 mg zweimal täglich. Dies wird am wirtschaftlichsten unter Verwendung von NEVIRAPIN-Hormosan-Tabletten in der Wirkstärke 200 mg erreicht, es werden 730 Tabletten benötigt. Eine Packung NEVIRAPIN-Hormosan-Tabletten (200 mg, 120 Stück) kostet 252,71 €, hieraus ergeben sich jährliche Kosten von 1.537,32 €. Die Tabletten sind für Patient*innen mit einem Körpergewicht ab 50 kg oder einer Körperoberfläche von 1,25 m² gemäß der Mosteller-Formel geeignet.

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 1b ergeben sich bei Anwendung von Nevirapin als Suspension zum Einnehmen (Konzentration: 10 mg/mL) mit einem Verbrauch von 200 mg zweimal täglich, dies entspricht 20 mL pro Anwendung und 14.600 mL pro Jahr. Eine Packung VIRAMUNE Suspension zum Einnehmen (10 mg/mL) mit 240 mL kostet 108,60 €, damit ergeben sich jährliche Kosten von 6.606,50 €.

Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Nevirapin als Retardtabletten liegen zwischen den angegebenen Kostengrenzen.

In der **Teilpopulation 2b** (therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) betragen die *minimalen Jahrestherapiekosten* für Nevirapin 1.537,32 € bei Anwendung von Nevirapin als Tabletten (vgl. Teilpopulation 1b). Die Tabletten sind jedoch nur für Patient*innen mit einem Körpergewicht ab 50 kg oder einer Körperoberfläche von 1,25 m² gemäß der Mosteller-Formel geeignet und kommen somit für die meisten Patient*innen der Teilpopulation 2b nicht infrage (vgl. Tabelle 3-21). Für Kinder, die mindestens 8 Jahre alt sind und mindestens 43,8 kg wiegen oder jünger als 8 Jahre sind und mindestens 25 kg wiegen oder eine Körperoberfläche von mindestens 1,17 m² entsprechend der Mosteller-Formel haben, kommt auch die Anwendung von Nevirapin als Retardtabletten in der Wirkstärke 400 mg gemäß dem Dosierungsschema für Erwachsene (400 mg einmal täglich) infrage (29); geringere Wirkstärken sind nicht mehr verfügbar. Die Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Nevirapin als Retardtabletten betragen 3.453,63 € (eine Retardtablette pro Tag unter Verwendung von NEVIRAPIN Accord 400 mg Retardtabletten). Bei Kindern, die nicht für die Tabletten, aber für die Retardtabletten infrage kommen, sind dies die minimalen Jahrestherapiekosten für eine Behandlung mit Nevirapin.

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 2b ergeben sich mit der oberen Grenze des Verbrauchs (200 mg zweimal täglich) bei Anwendung von VIRAMUNE Suspension zum Einnehmen und betragen 6.606,50 € (vgl. Teilpopulation 1b).

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Nevirapin mit einer 14-tägigen Einleitungsphase mit reduzierter Dosis zu beginnen. Da es sich bei der HIV-1-Infektion um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und die Einleitungsphase nur einmal notwendig ist, wird die Einleitungsphase bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt und nur die kontinuierliche Therapie dargestellt. Dies entspricht dem Vorgehen des G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss im Nutzenbewertungsverfahren für Cabotegravir (2021) im Anwendungsgebiet HIV-1-Infektion (46).

Raltegravir

In der **Teilpopulation 1b** (therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) ergeben sich die *minimalen Jahrestherapiekosten* bei Anwendung von Raltegravir als Kautabletten mit einem Verbrauch von 300 mg zweimal täglich. Unter Verwendung von ISENTRESS Kautabletten in der Wirkstärke 100 mg mit einem Preis pro Packung (60 Stück) von 215,88 € ergeben sich jährliche Kosten von 7.879,62 €.

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 1b ergeben sich bei Anwendung von ISENTRESS als Filmtabletten mit einem Verbrauch von 600 mg zweimal täglich. Mit einem Preis von 2.448,15 € pro Packung ISENTRESS Filmtabletten in der Wirkstärke 600 mg (180 Stück) ergeben sich jährliche Kosten von 9.928,61 €.

In der **Teilpopulation 2b** (therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre) betragen die *minimalen Jahrestherapiekosten* für Raltegravir 3.939,81 €. Dies ergibt sich mit der unteren Grenze des Verbrauchs von Raltegravir als Kautabletten (150 mg zweimal täglich) unter

Verwendung von 1,5 Kautabletten ISENTRESS in der Wirkstärke 100 mg pro Anwendung (1.095 Kautabletten pro Jahr; Kosten pro Packung à 60 Stück: 215,88 €). Die 100-mg-Kautabletten können in zwei gleiche Dosen zu je 50 mg geteilt werden (23). Wird die Dosis von 150 mg mit einer Kautablette à 100 mg und zwei Kautabletten à 25 mg realisiert, liegen die Kosten höher (jährliche Kosten: 4.113,55 €).

Die *maximalen Jahrestherapiekosten* in der Teilpopulation 2b ergeben sich mit der oberen Grenze des Verbrauchs (600 mg zweimal täglich) bei Anwendung von ISENTRESS Filmtabletten (Wirkstärke 600 mg) und betragen 9.928,61 € (vgl. Teilpopulation 1b).

Rilpivirin

Die *Jahrestherapiekosten* für Rilpivirin in der **Teilpopulation 1a** (therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) ergeben sich aus der Dosierungsempfehlung von 25 mg einmal täglich bei Verwendung von EDURANT Filmtabletten (Wirkstärke 25 mg, mit einem Preis pro Packung mit 30 Stück von 372,75 €) und betragen 4.535,13 €.

Tipranavir in Kombination mit Ritonavir

Bei einer Behandlung mit Tipranavir ist eine Verwendung des pharmakologischen Verstärkers Ritonavir notwendig, daher werden die Jahrestherapiekosten beider Medikamente separat berechnet und anschließend addiert. Dabei werden die Darreichungsformen so kombiniert, dass für beide eine möglichst ähnliche Darreichungsform gewählt wird.

Tipranavir ist als Weichkapseln für mehrfach vorbehandelte Patient*innen ab 12 Jahren verfügbar (12).

Die Jahrestherapiekosten in der **Teilpopulation 1b** (therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre) ergeben sich bei Anwendung von Tipranavir mit einem Verbrauch von 500 mg zweimal täglich. Eine Packung APTIVUS Weichkapseln in einer Wirkstärke von 250 mg mit einem Inhalt von 120 Stück kostet 892,69 €. Mit einem Jahresverbrauch von 1.460 Weichkapseln ergeben sich Kosten für Tipranavir von 10.861,06 €. Zu diesen sind die Kosten für Ritonavir bei Anwendung von RITONAVIR Accord Filmtabletten (Wirkstärke 100 mg, Anwendung von 200 mg zweimal täglich) zu addieren. Eine Packung RITONAVIR Accord Filmtabletten mit einem Inhalt von 90 Stück kostet 107,05 €. Hieraus ergeben sich für die Behandlung mit Ritonavir zusätzliche jährliche Kosten von 1.736,59 €. Die gesamten Jahrestherapiekosten für die Therapie mit Tipranavir und Ritonavir betragen daher 12.597,65 €.

Zusammenfassung

Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel Dolutegravir und die zweckmäßige Vergleichstherapie

| Teilpopulation | Jahrestherapiekosten Dolutegravir | Jahrestherapiekosten zweckmäßige Vergleichstherapie |
|--|-----------------------------------|---|
| Teilpopulation 1a: Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | 5.241,40 € – 8.788,96 € | 4.535,13 € |
| Teilpopulation 1b: Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 bis < 18 Jahre | | 1.537,32 € – 26.258,47 € |
| Teilpopulation 2a: Therapienaive Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | | 3.359,02 € – 11.561,25 € |
| Teilpopulation 2b: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1 ab 6 bis < 12 Jahre | | 1.537,32 € – 26.258,47 € |

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 Patient*innen 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) (5, 6). Fampridin ist jedoch für Patient*innen unter 18 Jahren nicht zugelassen, weshalb davon auszugehen ist, dass die Zielpopulation durch diese Kontraindikationen nicht eingeschränkt wird.

Therapieabbrüche: Es ist nicht davon auszugehen, dass Therapieabbrüche den Versorgungsanteil von Dolutegravir wesentlich beeinflussen. In der RCT ODYSSEY wurde im Rahmen der Sicherheitsanalysen bei 5/350 Kindern und Jugendlichen ab 14 kg in der

Dolutegravir-Gruppe (1,4 %) eine Modifikation der ART aufgrund eines unerwünschten Ereignisses berichtet, wobei aus dem Manuskript nicht hervorgeht, ob diese ART-Modifikationen Dolutegravir oder das Backbone betrafen (52).

Versorgungskontext und Patientenpräferenzen: Die Behandlung HIV-1-infizierter Kinder in Deutschland wird überwiegend in pädiatrischen HIV-Ambulanzen durchgeführt. Es wird daher nur von einem geringen Umsatzanteil im stationären Bereich ausgegangen.

Dolutegravir zeichnet sich durch eine hohe antiretrovirale Wirksamkeit, eine gute Verträglichkeit, ein geringes Wechselwirkungspotential und eine hohe Resistenzbarriere aus. Die Leitlinien empfehlen daher den Einsatz von Dolutegravir als Therapiestandard in der vorliegenden Altersgruppe (53–56). Daher 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 etablierten Anwendung von Dolutegravir als Therapiestandard ist von einem nennenswerten Versorgungsanteil für Kinder und Jugendliche mit HIV-1 ab 6 bis < 18 Jahre auszugehen.

Basierend auf der erwarteten Entwicklung der Prävalenz wird erwartet, dass die voraussichtlichen Kosten der GKV für Dolutegravir 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 15.01.2022) entnommen. Angaben zur Dosierung sowie zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen basieren auf den jeweiligen Fachinformationen. Die angegebenen Kosten für die GKV basieren auf eigenen Berechnungen.

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. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion: Version 8 vom 03.09.2020 [Zuletzt geprüft am 22.12.2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-0011_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion__2021-06.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 25.01.2022]. 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 (G-BA). 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 25.01.2022]. 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 15. Juli 2021; 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4926/2021-07-15_AM-RL-XII_Dolutegravir_D-637_BAnz.pdf.
5. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Stand: November 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023278>.
6. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmbtabletten: Stand: November 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020003>.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des G-BA über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir. 20. August 2020; 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4435/2020-08-20_AM-RL-XII_Dolutegravir_Veranlassung-erneute-NB.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung des Beschlusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Dolutegravir, 2. Dezember 2021; 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5162/2021-12-02_AM-RL-XII_Dolutegravir-Aenderung.pdf.
9. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen: Stand: Juli 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006272>.
10. accord Healthcare GmbH. Atazanavir Accord 150 mg/ 200 mg/ 300 mg Hartkapseln: Stand: 07/2019 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2019-08/FI_2201336-2201337-2201338_V02_TSSO_cv.pdf.
11. accord Healthcare GmbH. Fachinformation Efavirenz Accord 600 mg Filmtabletten: Stand: 06/2019 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2021-03/accord_Fachinformation_Efavirenz.pdf.
12. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln: Stand: Juli 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/009367>.
13. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen: Stand: November 2019 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007441>.
14. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Reyataz 50 mg Pulver zum Einnehmen: Stand: August 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021182>.
15. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln: Stand: August 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/006149>.
16. Hormosan Pharma GmbH. Fachinformation Darunavir Hormosan 600 mg Filmtabletten: Stand: September 2019 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022845>.

17. Hormosan Pharma GmbH. Fachinformation Darunavir Hormosan 800 mg Filmtabletten: Stand: September 2019 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022846>.
18. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation Edurant 25 mg Filmtabletten: Stand: Dezember 2019 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/013490>.
19. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation INTELENCE 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten: Stand: April 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014536>.
20. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Stand: September 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014318>.
21. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation Prezista 400 mg/800 mg Filmtabletten: Stand: September 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011600>.
22. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation Prezista 75 mg/150 mg/ 600 mg Filmtabletten: Stand: September 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011936>.
23. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation ISENTRESS 100 mg Kautabletten, ISENTRESS 25 mg Kautabletten: Stand: Oktober 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014420>.
24. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation ISENTRESS 400 mg Filmtabletten: Stand: Oktober 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010718>.
25. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation ISENTRESS 600 mg Filmtabletten: Stand: Oktober 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021642>.
26. Mylan Healthcare GmbH. Fachinformation Darunavir Mylan 400 mg/ 800 mg Filmtabletten: Stand: Oktober 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022377>.
27. accord Healthcare GmbH. Fachinformation Darunavir Accord 400 mg Filmtabletten, Darunavir Accord 800 mg Filmtabletten: Stand: 04/2020 [Zuletzt geprüft am 27.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2021-10/Accord_Fachinformation_Darunavir%20400mg%20800mg_3.pdf.
28. Hormosan Pharma GmbH. Fachinformation Nevirapin-Hormosan 200 mg Tabletten: Stand: November 2019 [Zuletzt geprüft am 26.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014606>.

29. accord Healthcare GmbH. Fachinformation Nevirapin Accord 400 mg Retardtabletten: Stand: 12/2017 [Zuletzt geprüft am 26.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-12/FI_Nevirapin400_Stand%20122017.pdf.
30. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Darunavir-ratiopharm 600 mg Filmtabletten: Stand: November 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022409>.
31. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Darunavir-ratiopharm 800 mg Filmtabletten: Stand: Dezember 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022411>.
32. Roche Pharma AG. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel: Stand: Oktober 2018 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003617>.
33. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen: Stand: April 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011186>.
34. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Celsentri 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Stand: September 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021638>.
35. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/ 150 mg/300 mg: Stand: September 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010596>.
36. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir 10 mg/ml i.v. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: April 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002393>.
37. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir 100 mg Hartkapseln: Stand: April 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003439>.
38. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Retrovir 250 mg Hartkapseln: Stand: April 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012108>.
39. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Stand: Mai 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008632>.
40. ViiV Healthcare GmbH. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten: Stand: Dezember 2020 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/008518>.
41. accord Healthcare GmbH. Fachinformation Ritonavir Accord 100 mg Filmtabletten.: Stand: 04/2019 [Zuletzt geprüft am 27.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2019-10/FI_Ritonavir.pdf.

42. accord Healthcare GmbH. Fachinformation Darunavir Accord 300 mg Filmtabletten, Darunavir Accord 600 mg Filmtabletten: Stand: 04/2020 [Zuletzt geprüft am 27.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2021-10/Accord_Fachinformation_Darunavir%20300mg%20600mg_0.pdf.
43. accord Healthcare GmbH. Fachinformation Lopinavir/Ritonavir Accord 200 mg/50 mg Filmtabletten: Stand: 02/2021 [Zuletzt geprüft am 27.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2021-03/Accord_Fachinformation_Lopinavir%2BRitonavir.pdf.
44. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Online-Datenbank: Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. Jahr: 2017. Geschlechter: Alle Geschlechter. [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=91016196&p_sprache=D&p_help=3&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=.
45. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med 1987; 317(17):1098. doi: 10.1056/NEJM198710223171717.
46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Cabotegravir (HIV-1-Infektion, Kombination mit Rilpivirin). 21. Oktober 2021; 2021 [Zuletzt geprüft am 26.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7951/2021-10-21_AM-RL-XII_Cabotegravir_D-645_TrG.pdf.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 25.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2616/2016-06-16_AM-RL-XII_Rilpivirin_nAWG_D-209_BAnz.pdf.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 25.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2006/2014-06-19_AM-RL-XII_Rilpivirin-Kombi_2014-01-01-D-089_BAnz.pdf.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 25.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2006/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvitegravir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofovir-disoproxil_D-089_BAnz.pdf.

ba.de/downloads/39-261-1863/2013-12-05_AM-RL-XII_Elvi_Cobi_Emtr_Teno_BAnz.pdf.

50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 25.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1523/2012-07-05_AM-RL-XII_Rilpivirin_BAnz.pdf.
51. ViiV Healthcare GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2022.
52. Turkova A, White E, Mujuru HA, Kekitiinwa AR, Kityo CM, Violari A et al. Dolutegravir as First- or Second-Line Treatment for HIV-1 Infection in Children. *New England Journal of Medicine* 2021; 385(27):2531–43. doi: 10.1056/NEJMoa2108793.
53. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines, Version 11.0, October 2021; 2021 [Zuletzt geprüft am 20.12.2021]. Verfügbar unter: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf.
54. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion bei Kindern und Jugendlichen; 2019 [Zuletzt geprüft am 22.12.2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-0111_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf.
55. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: Recommendations for a public health approach: World Health Organization; 2021 [Zuletzt geprüft am 17.12.2021]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>.
56. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). PENTA HIV first and second line antiretroviral treatment guidelines 2019; 2019 [Zuletzt geprüft am 22.12.2021]. Verfügbar unter: <https://penta-id.org/news/guidelines/penta-hiv-1st-and-2nd-line-antiretroviral-treatment-guidelines-2019/>.

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 werden nachfolgend die deutschen Fachinformationen von Tivicay herangezogen (1, 2). Die für Kinder und Jugendliche mit HIV-1 ab 6 bis < 18 Jahre 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 Tivicay Filmtabletten

Jugendliche ab 12 bis < 18 Jahre, die mindestens 20 kg wiegen

Bei HIV-1-infizierten Patienten ohne Integrase-Inhibitor-Resistenz beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir 50 mg einmal täglich. Alternativ können 25 mg zweimal täglich eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Für Jugendliche, die mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind, sind keine ausreichenden Daten verfügbar, um eine Dosis für Dolutegravir zu empfehlen.

Kinder ab 6 bis < 12 Jahre, die mindestens 14 kg wiegen

Bei Patienten, die mit HIV-1 ohne Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind, wird die empfohlene Dosis von Dolutegravir anhand des Körpergewichts des Kindes ermittelt (siehe Tabelle 3-29 und Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Tabelle 3-29: Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche (Filmtabletten)

| Körpergewicht (kg) | Dosierung |
|--------------------|----------------------|
| 14 bis < 20 | 40 mg einmal täglich |
| ≥ 20 | 50 mg einmal täglich |

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

Dosierung Tivicay Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen*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 3-30).

Tabelle 3-30: Dosierungsempfehlungen Dolutegravir für Kinder, Jugendliche und Säuglinge (Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)

| 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) |

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 der Fachinformation).

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 Dolutedgravir bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dolutedgravir 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 Dolutedgravir zu empfehlen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung: Filmtablette

Zum Einnehmen.

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

Patienten sollten nicht mehr als eine Tablette gleichzeitig schlucken, um die Gefahr sich zu verschlucken zu reduzieren. Kinder, die 14 kg bis < 20 kg wiegen, sollten vorzugsweise die dispergierbare Tablettenformulierung einnehmen.

Art der Anwendung: Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Zum Einnehmen.

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

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

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine ART 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 der Fachinformation). In welchem Ausmaß Dolutegravir bei Vorliegen einer solchen Integrase-Inhibitor-Resistenz eine zusätzliche Wirksamkeit bietet, ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

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 der Fachinformation).

Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Dolutegravir oder eine andere ART 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 der Fachinformation).

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 der Fachinformation). 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 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.

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 3-31). Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir und anderen Arzneimitteln, die diese Enzyme hemmen, kann zu einem Anstieg der Dolutegravir-Plasmakonzentration führen (siehe Tabelle 3-31).

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Antazida reduziert (siehe Tabelle 3-31).

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 3-31 aufgeführt.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Dolutegravir und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 3-31 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „C_{max}“ maximale beobachtete Konzentration und „C_t“ die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls.

Tabelle 3-31: 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 ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A) | Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren senkt die Plasmakonzentration von Dolutegravir. Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene sollte zweimal täglich zusammen mit Etravirin ohne 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 % | Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene zweimal täglich eingenommen werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) | Empfehlungen zur Komedikation |
|---|---|--|
| | $C_{\tau} \downarrow 75 \%$ Efavirenz \leftrightarrow (historische Kontrollen) (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A) | gewichts-basierte 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 \downarrow (Nicht untersucht. Aufgrund der Induktion wird eine Exposition erwartet, die mit der bei Efavirenz beobachteten vergleichbar ist). | Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene zweimal täglich eingenommen werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichts-basierte 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 \leftrightarrow $AUC \uparrow 12 \%$ $C_{\max} \uparrow 13 \%$ $C_{\tau} \uparrow 22 \%$ Rilpivirin \leftrightarrow | Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. |
| <i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i> | | |
| Tenofovir | Dolutegravir \leftrightarrow $AUC \uparrow 1 \%$ $C_{\max} \downarrow 3 \%$ $C_{\tau} \downarrow 8 \%$ Tenofovir \leftrightarrow | Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. |
| <i>Protease-Inhibitoren</i> | | |
| Atazanavir | Dolutegravir \uparrow $AUC \uparrow 91 \%$ $C_{\max} \uparrow 50 \%$ $C_{\tau} \uparrow 180 \%$ Atazanavir \leftrightarrow (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. |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) | Empfehlungen zur Komedikation |
|--|--|--|
| 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. |
| 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 | | |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) | Empfehlungen zur Komedikation |
|--|---|--|
| Daclatasvir | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔ | Daclatasvir veränderte die Plasmakonzentration von Dolutegravir nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Dolutegravir veränderte nicht die Plasmakonzentration von Daclatasvir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. |
| Andere Arzneimittel | | |
| <i>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 | 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, |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) | Empfehlungen zur Komedikation |
|--|--|--|
| | Carbamazepin wird erwartet.) | alternative Kombinationen ohne diese Induktoren des Metabolismus angewendet werden. |
| <i>Azol-Antimykotika</i> | | |
| Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol | Dolutegravir ↔ (nicht untersucht) | Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. Auf Basis von Daten anderer CYP3A4-Hemmer wird kein merklicher Anstieg erwartet. |
| <i>Phytopharmaka</i> | | |
| Johanniskraut | Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.) | Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene 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 % | |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) | Empfehlungen zur Komedikation |
|--------------------------------------|--|--|
| | (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen) | |
| Multivitaminpräparate | Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen) | |
| <i>Kortikosteroide</i> | | |
| Prednison | Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 % | Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. |
| <i>Antidiabetika</i> | | |
| Metformin | Metformin ↑ Bei gleichzeitiger Anwendung mit einmal täglich 50 mg Dolutegravir 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). |

| Arzneimittel nach Anwendungsgebieten | Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%) | Empfehlungen zur Komedikation |
|---|---|---|
| <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). |
| 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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das potenzielle Risiko von Neuralrohrdefekten unter Dolutegravir (siehe unten) und zu wirksamen Verhütungsmaßnahmen beraten werden.

Bei einer geplanten Schwangerschaft sollten der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Therapie mit Dolutegravir mit der Patientin besprochen werden.

Schwangerschaft

Die Erfahrung beim Menschen aus einer Beobachtungsstudie über Geburtsausgänge in Botswana zeigt eine geringe Zunahme von Neuralrohrdefekten; 7 Fälle von 3.591 Geburten (0,19 %; 95-%-Konfidenzintervall (KI): [0,09 %; 0,40 %]) bei Müttern, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir-haltige Behandlungsschemata erhielten, verglichen mit 21 Fällen von 19.361 Geburten (0,11 %; 95-%-KI: [0,07 %; 0,17 %]) bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Behandlungsschemata ohne Dolutegravir erhielten.

Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5 – 1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05 – 0,1 %). Die meisten Neuralrohrdefekte treten innerhalb der ersten 4 Wochen der Embryonalentwicklung nach der Empfängnis auf (ungefähr 6 Wochen nach der letzten Menstruation). Wenn eine Schwangerschaft im ersten Trimester unter Dolutegravir bestätigt wird, sollten der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Behandlung mit Dolutegravir gegenüber einem Wechsel zu einem anderen antiretroviralen Behandlungsschema mit der Patientin besprochen werden, wobei das Gestationsalter und die kritische Zeitspanne der Entwicklung von Neuralrohrdefekten zu berücksichtigen sind.

Ausgewertete Daten aus dem antiretroviralen Schwangerschaftsregister von über 600 Frauen, die während der Schwangerschaft Dolutegravir erhielten, weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler hin; jedoch reichen diese Daten derzeit nicht aus, um das Risiko von Neuralrohrdefekten zu beurteilen.

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

Über 1.000 Schwangerschaftsausgänge nach einer Exposition während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko einer fetalen/neonatalen Toxizität hin. Dolutegravir kann während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Dolutegravir geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es liegen nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen von Dolutegravir auf Neugeborene/Kinder vor.

Fertilität

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

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 3-32). 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 3-32: 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 |
| | Häufig | Abdominale Beschwerden |
| 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 der Fachinformation).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer 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 der Fachinformation).

Metabolische Parameter

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

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.

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Gemäß der Angaben in Annex II des EPAR (Abschnitt B - Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und des Abschnitts 4.2 der Fachinformation von Tivicay sollte Dolutegravir von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt (1–3).

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung (siehe Abschnitt V.3 „Summary of risk minimisation measures“ des EU-Risk-Management-Plans (4)) umfassen die Aufnahme von Informationen in verschiedene Abschnitte der Produktinformationstexte, um Ärzte, medizinisches Fachpersonal und Patienten adäquat zu informieren.

In Tabelle 3-33 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 (4). Dabei wurden die Sicherheitsbedenken bezüglich der Anwendung bei älteren Personen nicht aufgeführt, da diese für Kinder und Jugendliche ab 6 bis < 18 Jahre als nicht relevant zu betrachten sind. In kursiver Schrift sind zusätzlich die entsprechenden Passagen aus der Fachinformation zu Tivicay eingefügt, soweit sie für Kinder und Jugendliche ab 6 bis < 18 Jahre relevant sind (1, 2).

Tabelle 3-33: 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, Gesichtsödem, Eosinophilie, Angioödem) sollten Dolutegravir und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Der</i></p> |

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---|--|
| | <p><i>klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. Wird die Behandlung mit Dolutegravir bzw. anderen in Betracht kommenden Arzneimitteln nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen): <i>Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die bei einem einzigen Patienten auftrat, war eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hautausschlag und schwerer Leberbeteiligung (siehe Abschnitt 4.4). Gelegentlich – Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4)</i></p> |
| <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> |

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---|---|
| | <p><i>In die Phase-III-Studien konnten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion eingeschlossen werden, sofern die Ausgangswerte der Leberfunktionstests nicht über dem Fünffachen der oberen Normbereichsgrenze (ULN) lagen. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar mit jenem bei Patienten ohne Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion, obwohl in der Untergruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in allen 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</i></p> |

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--|--|
| | <p><i>Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet waren. Bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hautausschlag, der mit einem Anstieg an Leberenzymen einhergeht, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Eosinophilie, Angioödem) sollten Dolutegravir und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. Wird die Behandlung mit Dolutegravir bzw. anderen in Betracht kommenden Arzneimitteln nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.</i></p> |
| <p>Neuralrohrdefekte (Potentielles Risiko)</p> | <p>Abschnitt 4.6 der Fachinformation Verschreibungspflichtiges Medikament Nur von Ärzten zu verschreiben, die über Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen verfügen</p> <p>Aus Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit):</p> <p><u>Frauen im gebärfähigen Alter</u> <i>Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das potenzielle Risiko von Neuralrohrdefekten unter Dolutegravir (siehe unten) und zu wirksamen Verhütungsmaßnahmen beraten werden.</i></p> <p><i>Bei einer geplanten Schwangerschaft sollten der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Therapie mit Dolutegravir mit der Patientin besprochen werden.</i></p> <p><u>Schwangerschaft</u> <i>Die Erfahrung beim Menschen aus einer Beobachtungsstudie über Geburtsausgänge in Botswana zeigt eine geringe Zunahme von Neuralrohrdefekten; 7 Fälle von 3.591 Geburten (0,19 %; 95 % KI: 0,09 %; 0,40 %) bei Müttern, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir-haltige Behandlungsschemata erhielten, verglichen mit 21 Fällen von 19.361 Geburten (0,11 %; 95 % KI: 0,07 %; 0,17</i></p> |

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--|--|
| | <p><i>%) bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Behandlungsschemata ohne Dolutegravir erhielten.</i></p> <p><i>Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5 – 1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05 – 0,1 %). Die meisten Neuralrohrdefekte treten innerhalb der ersten 4 Wochen der Embryonalentwicklung nach der Empfängnis auf (ungefähr 6 Wochen nach der letzten Menstruation). Wenn eine Schwangerschaft im ersten Trimester unter Dolutegravir bestätigt wird, sollten der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Behandlung mit Dolutegravir gegenüber einem Wechsel zu einem anderen antiretroviralen Behandlungsschema mit der Patientin besprochen werden, wobei das Gestationsalter und die kritische Zeitspanne der Entwicklung von Neuralrohrdefekten zu berücksichtigen sind.</i></p> <p><i>Ausgewertete Daten aus dem antiretroviralen Schwangerschaftsregister von über 600 Frauen, die während der Schwangerschaft Dolutegravir erhielten, weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler hin; jedoch reichen diese Daten derzeit nicht aus, um das Risiko von Neuralrohrdefekten zu beurteilen.</i></p> <p><i>In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden keine unerwünschten Entwicklungsergebnisse, einschließlich Neuralrohrdefekten, festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Dolutegravir überwindet beim Tier nachweislich die Plazentaschranke.</i></p> <p><i>Über 1.000 Schwangerschaftsausgänge nach einer Exposition während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko einer fetalen/neonatalen Toxizität hin. Dolutegravir kann während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.</i></p> |
| Schwangere/ stillende Frauen (Fehlende Information) | <p>Abschnitt 4.6 der Fachinformation</p> <p>Verschreibungspflichtiges Medikament</p> <p>Nur von Ärzten zu verschreiben, die über Erfahrung in der Behandlung von HIV-Infektionen verfügen</p> |

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---------------------|---|
| | <p>Aus Abschnitt 4.6 der Fachinformation (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit):</p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p><i>Die Erfahrung beim Menschen aus einer Beobachtungsstudie über Geburtsausgänge in Botswana zeigt eine geringe Zunahme von Neuralrohrdefekten; 7 Fälle von 3.591 Geburten (0,19 %; 95 % KI: 0,09 %; 0,40 %) bei Müttern, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir-haltige Behandlungsschemata erhielten, verglichen mit 21 Fällen von 19.361 Geburten (0,11 %; 95 % KI: 0,07 %; 0,17 %) bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Behandlungsschemata ohne Dolutegravir erhielten.</i></p> <p><i>Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5 – 1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05 – 0,1 %). Die meisten Neuralrohrdefekte treten innerhalb der ersten 4 Wochen der Embryonalentwicklung nach der Empfängnis auf (ungefähr 6 Wochen nach der letzten Menstruation). Wenn eine Schwangerschaft im ersten Trimester unter Dolutegravir bestätigt wird, sollten der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Behandlung mit Dolutegravir gegenüber einem Wechsel zu einem anderen antiretroviralen Behandlungsschema mit der Patientin besprochen werden, wobei das Gestationsalter und die kritische Zeitspanne der Entwicklung von Neuralrohrdefekten zu berücksichtigen sind.</i></p> <p><i>Ausgewertete Daten aus dem antiretroviralen Schwangerschaftsregister von über 600 Frauen, die während der Schwangerschaft Dolutegravir erhielten, weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler hin; jedoch reichen diese Daten derzeit nicht aus, um das Risiko von Neuralrohrdefekten zu beurteilen.</i></p> <p><i>In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden keine unerwünschten Entwicklungsergebnisse, einschließlich Neuralrohrdefekten, festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Dolutegravir überwindet beim Tier nachweislich die Plazentaschranke.</i></p> |

| Sicherheitsbedenken | Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung |
|---|--|
| | <p><i>Über 1.000 Schwangerschaftsausgänge nach einer Exposition während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko einer fetalen/neonatalen Toxizität hin. Dolutegravir kann während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.</i></p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p><i>Dolutegravir geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es liegen nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen von Dolutegravir auf Neugeborene/ Kinder vor.</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.

Nicht zutreffend.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

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

Nicht zutreffend.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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 (1–4).

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 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Stand: November 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023278>.
2. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten: Stand: November 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020003>.
3. European Medicines Agency. Assessment report Tivicay, Procedure No. EMEA/H/C/002753/X/0058/G, 12 November 2020 [Zuletzt geprüft am 18.06.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tivicay-h-c-2753-x-0058-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. 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 3-34: 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 |

| 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) |
|----------------|-------------------------------------|---|--|
| 4 | Patientenaufklärung | <p>„Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Dolutegravir oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt...“ (Abschnitt 4.4)</p> <p>„Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen, den Arzt aufzusuchen.“ (Abschnitt 4.4)</p> | ja |
| 5 | Überwachung Nierenfunktion | <p>„Metformin wird renal ausgeschieden; deshalb ist es wichtig, bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir die Nierenfunktion zu überwachen.“ (Abschnitt 4.4)</p> | ja |
| 6 | Blutlipidwerte, Blutglucosewerte | <p>„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)</p> | ja |
| Quelle: (1, 2) | | | |

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der für die Erstellung des Dossiers zur Nutzenbewertung herangezogenen Fachinformationen für Tivicay ist November 2021 (1, 2).

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.

Nicht zutreffend.

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

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) in der Fassung mit Wirkung vom 1. Januar 2022: 2022/Quartal 1 (3).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Stand: November 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023278>.
2. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten: Stand: November 2021 [Zuletzt geprüft am 25.01.2022]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020003>.
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 1. Quartal 2022 [Zuletzt geprüft am 27.01.2022]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf.