

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)

ViiV Healthcare GmbH

Modul 3 A

*Antiretrovirale Kombinationstherapie zur Behandlung
von Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz-
Virus (HIV) bei Kindern ab 14 kg im Alter von
< 12 Jahren*

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

Stand: 28.02.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
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	11
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	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	79
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	84
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	92
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	100
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	102
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	103
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	108
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	108
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	144
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	144
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	145
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	150
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	151
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	151
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	152
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	157

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Patientensubpopulationen für Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin und deren zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
Tabelle 3-2: Klinische Stadien der CDC-Klassifikation zur Einteilung der HIV-Erkrankung bei Kindern. Quelle: (15)	15
Tabelle 3-3: Immunologische Kategorien der HIV-Infektion basierend auf Anzahl der CD4 ⁺ -T-Lymphozyten und deren Anteil an der Gesamtlymphozytenzahl. Quelle: (15).....	16
Tabelle 3-4: In Deutschland verfügbare antiretrovirale Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-Infektion von Kindern ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren unter Angabe der zugelassenen Altersklasse und dem zugelassenen Körpergewicht (falls zutreffend).	20
Tabelle 3-5: In Deutschland verfügbare Fixkombinationen antiretroviraler Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-Infektion von Kindern ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren unter Angabe der zugelassenen Altersklasse und dem zugelassenen Körpergewicht (falls zutreffend).	21
Tabelle 3-6: WHO-Empfehlungen für bevorzugte und alternative Regime zur Erstlinientherapie von HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen. Quelle: (8).....	23
Tabelle 3-7: EACS-Empfehlungen für bevorzugte Therapieregime zur Erstlinientherapie bei Kindern bis 12 Jahren. Quelle: (16)	24
Tabelle 3-8: Empfehlungen der deutsch-österreichischen Leitlinie zur Erstlinientherapie HIV-infizierter Kinder ab 4 Wochen bis unter 12 Jahre. Quelle: (15).....	26
Tabelle 3-9: Parameter der Datenbankabfrage für SurvStat@RKI 2.0.....	34
Tabelle 3-10: Abfrageergebnisse der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 zu HIV-Neudiagnosen seit 2011 für Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 2 bis unter 12 Jahren ...	35
Tabelle 3-11: Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz von HIV-Infektionen bei Kindern ab 14 kg (näherungsweise: ab 2 Jahren) im Alter von unter 12 Jahren bis zum Jahr 2027	36
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patient*innen.....	36
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation a (Therapienaive Kinder ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren).....	58
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation b (Therapienaive Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren)	62

Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation c (Therapieerfahrene Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren)	66
Tabelle 3-19: Durchschnittliches Körpergewicht zur Bestimmung der minimalen bzw. maximalen Dosierung für Arzneimittel, die nach Körpergewicht dosiert werden	78
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	89
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient*in)	90
Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	93
Tabelle 3-25: Dosierungsempfehlungen für Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg.....	110
Tabelle 3-26: Dosierungsempfehlungen für Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg bei gleichzeitiger Anwendung von starken Enzyminduktoren	111
Tabelle 3-27: Arzneimittelwechselwirkungen von Triumeq	122
Tabelle 3-28: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen, die mit der Kombination aus Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin assoziiert sind und in einer Analyse von gepoolten Daten aus Phase-IIb- bis Phase-IIIb-Studien oder Erfahrungen nach der Markteinführung ermittelt wurden sowie Nebenwirkungen auf die Behandlung mit Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung.	139
Tabelle 3-29: Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Abacavir	142
Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	145
Tabelle 3-31: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	152

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Verlauf einer unbehandelten HIV-Infektion. Quelle: Modifiziert nach (3) ...	14
Abbildung 3-2: Replikationszyklus von HIV mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen. Das zu bewertende Arzneimittel Triumeq ist eine Fixkombination aus dem Integrase-Inhibitor Dolutegravir und den NRTI Abacavir und Lamivudin (rote Umrandung). Quelle: Eigene Darstellung.	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Erworbenes Immunschwachesyndrom (acquired immunodeficiency syndrome)
ART	Antiretrovirale Therapie
ARV	Antiretroviral
ATV	Atazanavir
AUC	Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve)
AZT	Zidovudin
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BIC	Bictegravir
/c	In Kombination mit Cobicistat
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CL _{Kr}	Kreatinin-Clearance
C _{max}	Maximale beobachtete Konzentration
CMV	Zytomegalievirus
C _τ	Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4
CYP	Cytochrom P450
DAIG	Deutsche AIDS-Gesellschaft e. V
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DNDi	Drugs for Neglected Diseases Initiative
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
EACS	European AIDS Clinical Society
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFV	Efavirenz
EPAR	European Public Assessment Report

Abkürzung	Bedeutung
EVG	Elvitegravir
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA-B*5701	Humane Leukozyten-Antigenvariante-B*5701
HSR	Hypersensitivitätsreaktionen
INSTI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
IU	Internationale Einheit (International Unit)
LIP	Lymphoide interstitielle Pneumonie
LPV	Lopinavir
MVC	Maraviroc
MATE	Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter
NNRTI	Nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NVP	Nevirapin
OAT	Organischer Anionentransporter
OCT	Organischer Kationentransporter
PCP	Pneumocystis jirovecii
PENTA	Pediatric European Network for Treatment of AIDS
P-gp	P-Glykoprotein
PI	Protease-Inhibitor
PubMed	Datenbank „Public Medicine“
/r	In Kombination mit Ritonavir
RAL	Raltegravir
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
RT	Reverse Transkriptase
RTV	Ritonavir

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
STR	Eintabletten-Regime (single-tablet regimen)
SurvStat	Überwachungsstatistik (surveillance statistic)
T20	Enfuvirtid
TAF	Tenofoviralfenamid
TDF	Tenofoviridisoproxilfumarat
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
ULN	Obere Normbereichsgrenze (upper limit of normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
XTC	Lamivudin oder Emtricitabin
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Patientensubpopulation innerhalb der Zulassung	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin oder Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir
Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Atazanavir/Ritonavir oder Darunavir/Ritonavir
Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus	

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 29. April 2022 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ statt (Vorgangsnummer: 2022-B-016). 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).

Die für dieses Dossier relevante Zielpopulation für eine antiretrovirale Therapie (ART) mit Triumeq sind somit die von der Zulassungserweiterung neu umfassten Patient*innen: Humanes-Immundefizienz-Virus (HIV)-infizierte Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren. Für diese Zielpopulation steht Triumeq in Abhängigkeit vom Körpergewicht entweder als Filmtablette oder als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen („dispergierbare Tablette“) zur Verfügung. Triumeq als Filmtablette ist zugelassen ab einem Körpergewicht von mindestens 25 kg (2), Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ab einem Körpergewicht von mindestens 14 kg bis < 25 kg (3).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 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 sowie der Beschlüsse des G-BA, 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 (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-016 (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin); 29.04.2022. 2022.
2. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023.
3. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand: Februar 2023.

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-Infektion

Die Infektion mit HIV 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 als Auslöser von AIDS identifiziert (5, 6).

HIV ist ein Retrovirus aus der Gattung der Lentiviren. Mittels reverser Transkription sind Retroviren in der Lage, auf Basis des viralen Genoms, das aus RNA besteht, DNA zu synthetisieren (RNA = ribonucleic acid / Ribonukleinsäure; DNA = deoxyribonucleic acid / Desoxyribonukleinsäure). Diese kann anschließend in das Genom der Wirtszelle integriert werden. Dabei sind primär Zellen, die den Rezeptor CD4 (Cluster of Differentiation 4) exprimieren (sog. CD4⁺-Zellen), Zielzellen für HIV. CD4 befindet sich auf der Oberfläche von ca. 60 % aller T-Lymphozyten, ihren Vorläuferzellen im Knochenmark und im Thymus, auf Monozyten und Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des Zentralnervensystems (ZNS) (3). HIV zielt somit überwiegend auf Zellen ab, die von großer Bedeutung für die Aktivierung und Organisation des Immunsystems sind.

HIV kann mittels Sexualekreten oder Blut übertragen werden. Wesentlich sind dabei ungeschützter sexueller Kontakt mit einer HIV-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 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-Transmission ursächlich. In allen Fällen korreliert die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung des Virus mit der Viruslast der Mutter. Durch eine effektive ART der Mutter kann eine HIV-Transmission auf das Kind verhindert werden (3, 7, 8).

Verlauf der HIV-Infektion

Nach einer Infektion mit HIV 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-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. Durch ein kompetentes Immunsystem kann das Virus in dieser Phase noch gut dezimiert werden und die akute Infektion klingt in der Regel nach wenigen Wochen ab. Infolgedessen steigt die CD4⁺-Zellzahl wieder an, aber erreicht das Ausgangsniveau vor der Infektion nicht. Die Plasmavirämie sinkt auf weniger als ein Prozent der initialen Viruslast ab, bei gleichzeitiger Bildung von HIV-spezifischen Antikörpern. Jedoch treten auch latente Infektionen bei einigen CD4⁺-Zellen auf, die zwar keine aktive Virusproduktion betreiben, in denen das Virus jedoch ruht.

An die akute Phase der Infektion schließt sich daher eine chronische Phase (Latenzphase) an, die sich in der Regel über mehrere Jahre erstreckt. In dieser sind die Patient*innen anfänglich meist frei von Symptomen, das Virus vermehrt sich in geringem Maße aber weiterhin und führt zu einer langsamen Reduktion der CD4⁺-Zellzahl. Zunächst bleibt die Viruslast relativ stabil auf einem niedrigen Niveau. In Abwesenheit von Komorbiditäten oder anderen entzündlichen Prozessen, die beschleunigend wirken können, kommt es nach gewisser Zeit zu einem kontinuierlichen Anstieg der Plasmavirämie und gleichzeitig zu einer kontinuierlichen Abnahme der CD4⁺-Zellzahl infolge ihrer Infektion mit HIV und des Absterbens der Zellen im Zuge der Virusreplikation. Die Dezimierung 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 der Immunschwäche zu spezifischen Erkrankungen (Indikatorerkrankungen), die typisch für ein defektes Immunsystem sind, wie z.B. Soor, oraler Haarleukoplakie, *Herpes zoster* oder dem Kaposi-Sarkom.

Mit dem Auftreten sogenannter „AIDS-definierender Erkrankungen“ ist das Endstadium der HIV-Infektion erreicht. Eine hohe Viruslast, eine 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-Infektion bezüglich der Entwicklung der Viruslast und der CD4⁺-Zellzahl.

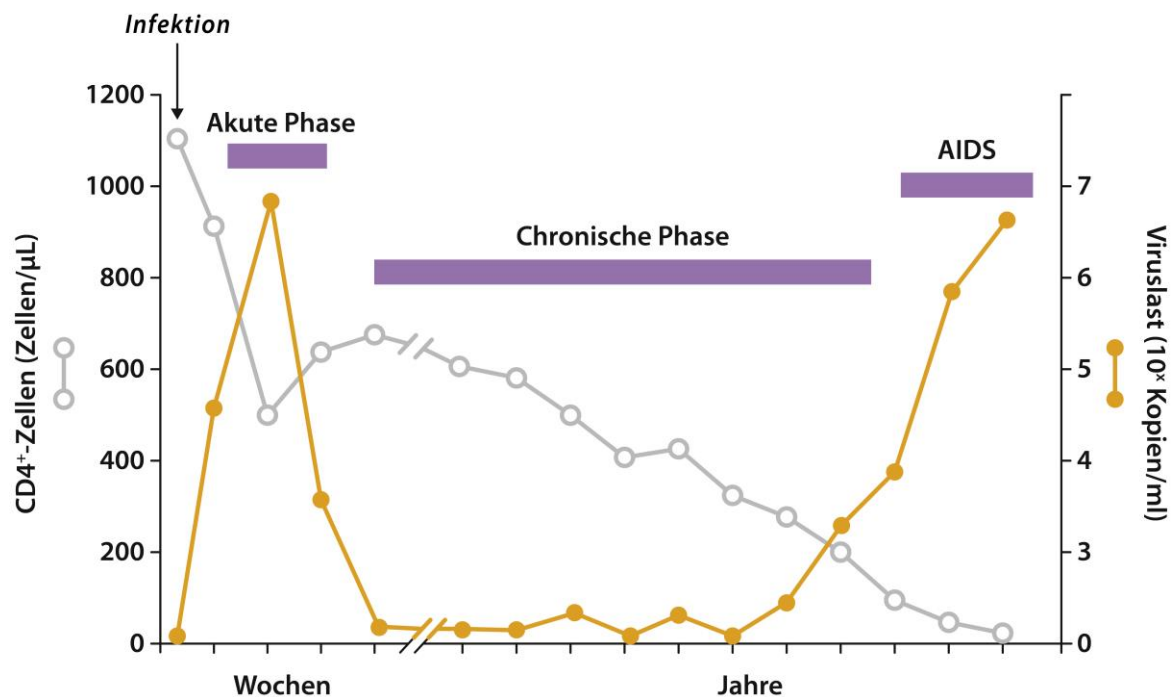


Abbildung 3-1: Verlauf einer unbehandelten HIV-Infektion. Quelle: Modifiziert nach (3)

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Charakteristika der HIV-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 (14). Für geschlechtsspezifische Unterschiede bei Kindern gibt es keine Hinweise. Auch die aktuellen Leitlinien unterscheiden in ihren Therapieempfehlungen nicht zwischen den Geschlechtern (8, 15, 16).

Der klinische Verlauf der HIV-Infektion bei Säuglingen und Kleinkindern unterscheidet sich von dem bei Erwachsenen, denn er ist viel aggressiver. Auch die Virusdynamik der Infektion ist eine andere: Unbehandelt steigt die Viruslast bei Kindern oft auf über 1 Million HIV-1-RNA-Kopien/ml an und nimmt anschließend nur verzögert ab. Ursächlich hierfür könnten das sich noch entwickelnde lymphatische System und das unreife Immunsystem sein (3). Unbehandelt versterben 50 % der Säuglinge und Kleinkinder, die über die Mutter mit HIV angesteckt worden sind, innerhalb der ersten 24 Lebensmonate (17). Ab einem Alter von 5 Jahren ist der Krankheitsverlauf dann mit dem bei jungen Erwachsenen vergleichbar (18, 19).

Stadieneinteilung

Eine nachgewiesene HIV-Infektion bei Kindern wird gemäß dem Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Klassifikationssystem eingeteilt (20), welches sich in der deutsch-österreichischen Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern

und Jugendlichen unter Federführung der Deutschen AIDS-Gesellschaft e. V. (DAIG) von Juni 2019 wiederfindet (15). Gemäß dieser Darstellung erfolgt die Klassifizierung zum einen in die klinischen Kategorien A/B/C (Tabelle 3-2) und zum anderen in die immunologischen Kategorien 1/2/3 basierend auf der CD4⁺-Zellzahl (Tabelle 3-3) (15).

Tabelle 3-2: Klinische Stadien der CDC-Klassifikation zur Einteilung der HIV-Erkrankung bei Kindern. Quelle: (15)

Stadium A	<p>Milde Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphadenopathie ($\geq 0,5$ cm an mehr als 2 Lymphknotenstationen oder bilateral an einer Station) • Hepatosplenomegalie • Dermatitis • Parotisschwellungen, Parotitis • Rezidivierende oder persistierende Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis oder Otitis media
Stadium B	<p>Mäßig schwere Symptome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persistierendes Fieber, Dauer > 1 Monat • Anämie < 8 g/l, Neutropenie < 1.000/μl, Thrombozytopenie < 100.000/μl für > 30 Tage • Kardiomyopathie/Karditis • Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP, gilt weiterhin als AIDS-definierende Erkrankung) • Hepatitis • Nephropathie • Diarrhö (rezidivierend oder chronisch) • Zytomegalievirus (CMV)-Infektion, Beginn < 2. Lebensmonat • <i>Herpes-simplex</i>-Virus-Stomatitis (> 2 Episoden/Jahr) • <i>Herpes-simplex</i>-Virus-Bronchitis, -Pneumonie, -Ösophagitis mit Beginn vor dem 2. Lebensmonat • <i>Herpes zoster</i> (Gürtelrose) mit mindestens 2 separaten Episoden oder mehr als einem Dermatom • Disseminierte Varizellen (komplizierte Windpocken) • Bakterielle Meningitis, Pneumonie oder Sepsis (einzelne Episode) • Nokardiose • Kandidose, oropharyngeal, persistierend (> 2 Monate) bei Kindern im Alter von > 6 Monaten • Toxoplasmose mit Beginn vor dem 2. Lebensmonat • Leiomyosarkom

Stadium C	<p>Schwere Symptomatik mit AIDS-definierenden Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens zwei kulturell nachgewiesene Septikämien, Pneumonien, Meningitiden, Knochen- oder Gelenkinfektionen oder Abszesse in einer Körperhöhle oder an einem Organ mit gewöhnlichen Bakterien innerhalb von 2 Jahren • Tuberkulose, extrapulmonal oder disseminiert, atypische Mykobakteriosen, extrapulmonal oder disseminiert • <i>Pneumocystis-jiroveci</i>-Pneumonie • Kandidose von Ösophagus, Trachea, Bronchien, Lunge • Histoplasmose, extrapulmonal oder disseminiert • Kryptokokkose, extrapulmonal • Kokzidioidomykose, extrapulmonal • Bronchitis, Pneumonie oder Ösophagitis bei Kindern > 1 Monat oder ein mukokutanes Ulkus, das länger als einen Monat persistiert • Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) • Zytomegalie außerhalb von Leber, Milz und Lymphknoten, die nach dem ersten Lebensmonat beginnt, z.B. Retinitis, Ösophagitis, Kolitis • Enzephalopathie • Wasting Syndrom nach Ausschluss anderer Ätiologie • Progressive multifokale Leukenzephalopathie • Zentralnervensystem (ZNS)-Toxoplasmose bei Kindern nach dem 1. Lebensmonat • Kryptosporidiose, Diarrhö > 1 Monat Dauer • Isosporidiose, Diarrhö > 1 Monat Dauer • Maligne Lymphome, inklusive primärer ZNS-Lymphome • Kaposi-Sarkom
-----------	---

Tabelle 3-3: Immunologische Kategorien der HIV-Infektion basierend auf Anzahl der CD4⁺-T-Lymphozyten und deren Anteil an der Gesamtlymphozytenzahl. Quelle: (15)

Immunologische Kategorie	Alter zum Zeitpunkt des Labortests			
	1 bis < 6 Jahre		Ab 6 Jahre	
	CD4 ⁺ -Zellen/ μ L	%	CD4 ⁺ -Zellen/ μ L	%
1: Kein Nachweis einer Suppression	≥ 1000	≥ 30	≥ 500	≥ 26
2: Nachweise einer moderaten Suppression	500 – 999	22 – 29	200 – 499	14 – 25
3: Schwere Suppression	< 500	< 22	< 200	< 14

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.

Neben der Stadieneinteilung des CDC existiert auch eine vergleichbare Klassifizierung durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (21). Diese basiert ebenfalls auf einer Kombination aus immunologischer und klinischer Bewertung.

Behandlung

Eine Heilung der HIV-Infektion ist bisher nicht möglich. Zur Behandlung von HIV-Infektionen stehen jedoch verschiedene Substanzen als 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-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken, die Krankheitsprogression zu verlangsamen, eine Rekonstitution der zellulären Immunität zu erreichen, die chronische Immunaktivierung mit ihren resultierenden Entzündungsprozessen zu reduzieren und letztendlich eine Normalisierung der Lebenserwartung bei minimaler Toxizität und Belastung für den Patienten zu erreichen“ (22). Eine erfolgreiche Therapie sollte dementsprechend die Plasmavirämie dauerhaft unter die Nachweisgrenze absenken (< 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml, virologisches Ansprechen) und in der Folge auch zu einer Erholung der $CD4^+$ -Zellzahl führen oder diese zumindest stabil halten (3).

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 gp (P-gp) 120 mit dem $CD4$ -Rezeptor der Zielzelle (3). Durch den Einsatz von Post-Attachment-Inhibitoren wird (direkt oder indirekt) eine Interaktion des viralen Oberflächenproteins mit den Ko-Rezeptoren der $CD4^+$ -T-Zelle (den Chemokinrezeptoren CCR5 und/oder CXCR4) unterbunden, die für die Einschleusung des viralen Erbgutes in die Zielzelle notwendig ist (3, 23). Die Verschmelzung der viralen Hüllmembran mit der Wirtszellmembran kann durch Fusionsinhibitoren gehemmt werden. 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 (24, 25). 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 Nukleosidanaloga werden vom viralen Enzym Reverse Transkriptase (RT) zur DNA-Synthese verwendet und führen dann aber nach ihrem Einbau in die DNA zu Strangabbrüchen, während Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) gezielt die Aktivität der RT hemmen (24, 25). Im nächsten Schritt des viralen Replikationszyklus wird die Virus-DNA in die chromosomale DNA der Wirtszelle integriert. Dieser Vorgang wird durch die HIV-Integrase katalysiert, welche durch Medikamente der Wirkstoffklasse der Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI) in ihrer Aktivität blockiert werden kann (26). Wird die virale DNA erfolgreich in die chromosomale DNA der Wirtszelle eingefügt, so führt ihre Transkription und Translation zur Herstellung neuer Virusproteine. Die HIV-Protease katalysiert die weitere Prozessierung der neugebildeten viralen Proteine, wodurch diese eine Konformationsänderung erfahren und so in ihre funktionelle Form übergehen (27). Auch die Aktivität der HIV-Protease kann durch den Einsatz entsprechender Wirkstoffe im Zuge einer ART reduziert werden: Proteaseinhibitoren (PI) blockieren die proteolytische Aktivität des Enzyms (25). 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, welches die virale RNA umschließt, sodass schließlich reife, infektiöse Viren entstehen. Spezifische Inhibitoren dieses Reifungsprozesses – Maturations- und Capsid-Inhibitoren – sind in der klinischen Entwicklung, bislang aber nicht zur Behandlung der HIV-Infektion zugelassen.

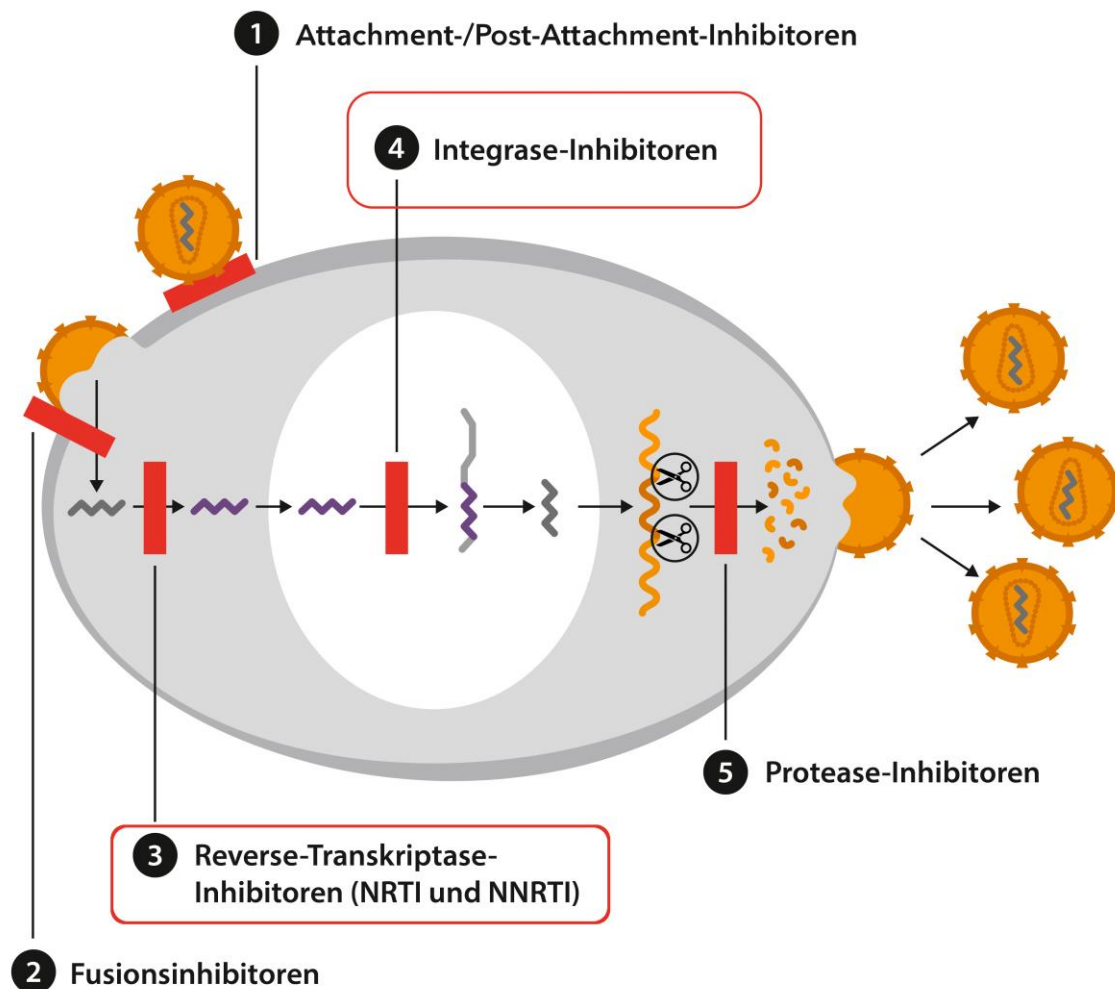


Abbildung 3-2: Replikationszyklus von HIV mit Ansatzpunkten antiretroviraler Substanzen. Das zu bewertende Arzneimittel Triumeq ist eine Fixkombination aus dem Integrase-Inhibitor Dolutegravir und den NRTI Abacavir und Lamivudin (rote Umrandung). Quelle: Eigene Darstellung.

In Deutschland stehen für die Behandlung von HIV-infizierten Patient*innen grundsätzlich eine Reihe verschiedener Wirkstoffe aus unterschiedlichen Substanzklassen zur Verfügung. Für die Behandlung von Kindern ist diese Auswahl aber eingeschränkt, da einige Wirkstoffe (bislang) nur für Erwachsene zugelassen sind. Für Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren beschränkt sie sich auf die in Tabelle 3-4 aufgeführten Substanzen und die in Tabelle 3-5 aufgelisteten Fixkombinationen. Besonders limitiert ist die Auswahl an Eintabletten-Regimen (single-tablet regimen, STR) für Kinder im Alter von unter 12 Jahren: Hier war bislang nur Genvoya als einzige Fixkombination zugelassen (für Kinder ab 6 Jahren und 25 kg) (28). Erst kürzlich wurde diese Zulassung für Kinder ab 2 Jahren und 14 kg erweitert sowie mit Biktarvy ein

zweites STR für diese Alterskohorte zugelassen (28, 29). Dennoch besteht weiterhin ein ungedeckter Bedarf an zusätzlichen Medikamenten für diese Altersklasse, welche sich neben hoher antiretroviraler Effektivität auch durch eine gute Verträglichkeit, eine hohe Resistenzbarriere, ein geringes Interaktionspotential und eine kindgerechte Applikation zur Sicherstellung der Therapietreue (Adhärenz) auszeichnen.

Tabelle 3-4: In Deutschland verfügbare antiretrovirale Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-Infektion von Kindern ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren unter Angabe der zugelassenen Altersklasse und dem zugelassenen Körpergewicht (falls zutreffend).

Wirkstoffklasse	Wirkstoffe	Zugelassene Altersklasse	Zugelassenes Körpergewicht
Nukleosidale/ nukleotidale Reverse- Transkriptase- Inhibitoren (NRTI)	Abacavir (ABC) ¹	Dosierungs- empfehlungen ab 3 Monaten	*
	Emtricitabin (FTC)	Ab 4 Monaten	*
	Lamivudin (3TC)	Dosierungs- empfehlungen ab 3 Monaten	*
	Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF)	Ab 2 Jahren	Dosierungs- empfehlungen ab 10 kg
	Zidovudin (AZT)	* (ab Geburt)	Dosierungs- empfehlungen ab 4 kg
Nicht-nukleosidale Reverse- Transkriptase- Inhibitoren (NNRTI)	Efavirenz (EFV)	Ab 3 Monaten	Ab 3,5 kg
	Etravirin (ETV)	Ab 2 Jahren	Ab 10 kg
	Nevirapin (NVP)	* (ab Geburt)	Dosierungs- empfehlungen ab 1,79 kg
Proteaseinhibitoren (PI)	Atazanavir (ATV) ²	Ab 3 Monaten	Ab 5 kg
	Darunavir (DRV) ²	Ab 3 Jahren	Ab 15 kg
	Fosamprenavir (FPV)	Ab 6 Jahren	Dosierungs- empfehlungen ab 25 kg
	Lopinavir (LPV) ³	Ab 2 Wochen	Dosierungs- empfehlungen ab 4 kg
	Ritonavir (RTV)	Ab 2 Jahren	*
	Bictegravir (BIC) ⁴	Ab 2 Jahren	Ab 14 kg

Wirkstoffklasse	Wirkstoffe	Zugelassene Altersklasse	Zugelassenes Körpergewicht
Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INSTI)	Dolutegravir (DTG)	Ab 4 Wochen	Ab 3 kg
	Elvitegravir (EVG) ⁵	Ab 2 Jahren	Ab 14 kg
	Raltegravir (RAL)	Ab Geburt	Dosierungsempfehlungen ab 2 kg
Entry-Inhibitoren	Enfuvirtid (T20)	Ab 6 Jahren	Dosierungsempfehlungen ab 11 kg
	Maraviroc (MVC)	Ab 2 Jahren	Ab 10 kg
* nicht spezifiziert			
¹ wenn HLA-B*5701-Screening negativ			
² geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir			
³ geboostert mit niedrig dosiertem Ritonavir; nur als Fixkombination mit Ritonavir verfügbar (LPV/r)			
⁴ nur als Fixkombination BIC/FTC/TAF (Biktarvy) verfügbar			
⁵ nur als Fixkombination EVG/Cobicistat/FTC/TAF (Genvoya) verfügbar			
Quellen: (28-55)			
HLA-B*5701: Humane Leukozyten-Antigenvariante-B*5701			

Tabelle 3-5: In Deutschland verfügbare Fixkombinationen antiretroviraler Wirkstoffe zur Behandlung der HIV-Infektion von Kindern ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren unter Angabe der zugelassenen Altersklasse und dem zugelassenen Körpergewicht (falls zutreffend).

Wirkstoffe	Zugelassene Altersklasse	Zugelassenes Körpergewicht
Abacavir/Lamivudin (Kivexa und Generika)	*	Ab 25 kg
Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Biktarvy)	Ab 2 Jahren	Ab 14 kg
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)	*	Ab 14 kg
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid (Genvoya)	Ab 2 Jahren	Ab 14 kg
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra und Generika)	Ab 2 Wochen	Dosierungsempfehlungen ab 4 kg
Lamivudin/Zidovudin (Combivir und Generika)	*	Ab 14 kg
* nicht spezifiziert		
Quellen: (28, 29, 47, 56-59)		

Therapieempfehlungen

Therapieempfehlungen auf Grundlage aktueller wissenschaftlicher Evidenz für die Behandlung der HIV-Infektion bei Kindern sind in den Leitlinien der WHO, der European AIDS Clinical Society (EACS) sowie in der deutsch-österreichischen Leitlinie abgebildet und werden im Folgenden dargestellt. Die Leitlinien des Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) aus dem Jahr 2019 (60) und ihre entsprechenden Therapieempfehlungen sind in die EACS-Leitlinien von 2021 integriert worden (16).

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 Empfehlungen der WHO sind in der aktualisierten Leitlinie zur ART von HIV-Infektionen von Juli 2021 beschrieben (8). In den Therapieempfehlungen wird nach „Neugeborenen“ (< 4 Wochen), „Kleinkindern“ (ab 4 Wochen bis < 12 Monate), „Kindern“ (ab 1 bis < 10 Jahre) sowie „Erwachsenen und Jugendlichen“ (ab 10 Jahren) differenziert. Jedoch wird bei Kindern das Körpergewicht als zuverlässigerer Faktor für die Dosisbestimmung angesehen als das Alter.

Für die Behandlung **therapienaiver** HIV-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 sind entweder eine ART mit Dolutegravir als dritter Substanz in Kombination mit einem anderen Backbone (Tenofovirafenamid (bei entsprechender Zulassung) + Lamivudin oder Emtricitabin) oder eine ART mit Lopinavir (geboostert mit Ritonavir) in Kombination mit einem Backbone aus Abacavir und Lamivudin. Darüber hinaus wird angemerkt, dass unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz Dolutegravir das zu bevorzugende Erstlinienpräparat für die Behandlung aller HIV-Infizierten darstellt, sofern eine entsprechende Zulassung besteht (8).

Kinder im Alter ab 10 Jahren werden in der WHO-Leitlinie den Jugendlichen zugeordnet, für die es keine von den Erwachsenen gesonderten Empfehlungen gibt. Das in der Leitlinie vorrangig empfohlene Therapieregime für therapienaive Erwachsene und Jugendliche ist Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil und Lamivudin oder Emtricitabin als Backbone. Als alternative Therapieoption gilt die Kombination aus Efavirenz (400 mg) mit einem Backbone aus Tenofoviridisoproxil und Lamivudin (8).

Die Therapieempfehlungen der WHO-Leitlinie für therapienaive Kinder und Jugendliche sind in Tabelle 3-6 zusammengestellt.

Tabelle 3-6: WHO-Empfehlungen für bevorzugte und alternative Regime zur Erstlinientherapie von HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen. Quelle: (8)

Altersgruppe	Empfehlung	Backbone	Dritte Substanz
		2 NRTI	INSTI, PI, NNRTI
Kinder (1 bis < 10 Jahre)	Bevorzugtes Regime	ABC + 3TC	DTG
	Alternativen	ABC + 3TC	LPV/r
		TAF + 3TC (oder FTC)	DTG
Erwachsene und Jugendliche (ab 10 Jahren)	Bevorzugtes Regime	TDF + 3TC (oder FTC)	DTG
	Alternative	TDF + 3TC	EFV

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

Zur Behandlung **therapieerfahrener** Kinder sieht die WHO eine ART vor, die patientenindividuell und unter Berücksichtigung des Regimes erfolgt, auf dem die Therapie versagt hat. In der Zweitlinientherapie wird eine Kombinationstherapie aus einem optimierten Backbone plus Dolutegravir als bevorzugte dritte Substanz empfohlen, sofern es zuvor zu einem virologischen Versagen auf einem NNRTI- oder PI-basiertem Regime gekommen ist. Allerdings enthält die Leitlinie ebenfalls die Empfehlung der pädiatrischen Antiretroviral (ARV) Procurement Working Group, die auch ohne Versagen der Erstlinientherapie einen schnellen Therapiewechsel auf ein Dolutegravir-basiertes Regime für alle Kinder ab 4 Wochen befürwortet. Sollte die Therapie mit einem Dolutegravir-basierten Regime versagt haben, so wird zum Einsatz eines geboosterten PI geraten. Da Lamivudin in Kombination mit Abacavir als optimiertes NRTI-Backbone für Kinder angesehen wird, ist die Umstellung auf diese Sockeltherapie bei Versagen einer Erstlinientherapie basierend auf der Kombination aus Lamivudin und Zidovudin empfohlen. Sollte wiederum die Erstlinientherapie mit Abacavir und Lamivudin versagen, wird für Kinder zum Einsatz von Zidovudin anstelle von Abacavir geraten.

Fixkombinationen, am besten mit einmal täglicher Gabe, werden in der WHO-Leitlinie unter Empfehlungen zur Adhärenzförderung aufgeführt. Als spezifische Erwägungen für die Behandlung von Kindern werden, sofern verfügbar, altersgerechte Fixkombinationen jeglicher empfohlener Regime sowie die Formulierung als dispergierbare Tablette erwähnt. Dolutegravir wird aufgrund der hohen Effektivität und der guten Verträglichkeit als bevorzugte Substanz für die Erstlinientherapie empfohlen. Gemäß der Leitlinie wird diese Empfehlung auch durch die Verfügbarkeit als einmal tägliche Fixkombination gestützt. Auch als Zweitlinientherapie wird für alle Kleinkinder und Kinder ab 3 kg und im Alter ab 4 Wochen die Umstellung auf ein

Dolutegravir-basiertes Regime empfohlen, sobald beispielsweise die Verfügbarkeit von dispergierbaren Tabletten in Aussicht steht. Die Fixkombination der für Kinder vorrangig empfohlenen Wirkstoffe Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin wird in der WHO-Leitlinie im Abschnitt zu Dosierungsstrategien unter „Formulierungen in der Entwicklung“ für Kinder unter 25 kg aufgeführt. Inzwischen ist diese Fixkombination (Triumeq) in der kindgerechten Formulierung als dispergierbare Tabletten für Kinder ab 14 kg bis unter 25 kg zugelassen.

In den europäischen EACS-Leitlinien von Oktober 2021 wird bei den Therapieempfehlungen für Kinder und Jugendliche nach Altersgruppen unterschieden (16). Für **therapienaive** Kinder mit HIV-Infektion wird in allen für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Altersgruppen (ab 4 Wochen bis 3 Jahre, ab 3 bis 6 Jahre und ab 6 bis 12 Jahre) ein Regime aus Dolutegravir in Kombination mit Abacavir und Lamivudin bevorzugt empfohlen. Für Kinder ab 6 Jahren kommt daneben auch Tenofoviralfenamid in Kombination mit Lamivudin oder Emtricitabin als Backbone infrage. Die Empfehlungen der EACS-Leitlinien für therapienaive Kinder sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: EACS-Empfehlungen für bevorzugte Therapieregime zur Erstlinientherapie bei Kindern bis 12 Jahren. Quelle: (16)

Altersklasse	Backbone	Dritte Substanz
	2 NRTI	INSTI, PI, NNRTI
4 Wochen – 3 Jahre	ABC + 3TC (Alternativen: AZT + 3TC, TDF + 3TC)	DTG (Alternativen: LPV/r, NVP, RAL)
3 – 6 Jahre	ABC + 3TC (Alternativen: TDF + XTC, AZT + XTC)	DTG (Alternativen: DRV/r, EFV, LPV/r, NVP, RAL)
6 – 12 Jahre	ABC + 3TC TAF + XTC (Alternativen: TDF + XTC)	DTG (Alternativen: DRV/r, EFV, EVG/c; RAL)
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; AZT: Zidovudin; /c: in Kombination mit Cobicistat; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; INSTI: Integrase-Strangtransfer-Inhibitor; LPV: Lopinavir; NNRTI: nicht-nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NRTI: nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; PI: Proteaseinhibitor; /r: in Kombination mit Ritonavir; RAL: Raltegravir; TAF: Tenofoviralfenamid; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat; XTC: Lamivudin (3TC) oder Emtricitabin (FTC)		

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. Bei Versagen einer NNRTI-basierten Therapie wird als dritte Substanz ein INSTI mit hoher Resistenzbarriere, beispielsweise Dolutegravir oder Bictegravir, oder ein

geboosterter PI mit zwei optimierten NRTI als Backbone empfohlen. Bei Versagen auf einer PI-basierten Erstlinientherapie wird im Falle einer signifikanten Resistenzentwicklung ebenso auf einen INSTI mit hoher Resistenzbarriere verwiesen. Ohne signifikante Resistenzbildung wird die Weiterführung der geboosterter PI-basierter Therapie empfohlen. In beiden Fällen wird zur Vereinfachung der Behandlung durch die Anwendung einer Fixkombination zur Reduktion der Tablettenlast und eines optimierten Backbones angeraten. Nach Versagen einer Erstlinientherapie, die auf einem INSTI als dritte Substanz basierte, wird ohne Vorliegen von Resistenzen der Wechsel zu einem INSTI mit höherer Resistenzbarriere geraten. Im Falle einer Resistenz gegen den zuvor verwendeten INSTI wird zu einer PI-basierter Therapie geraten. Für beide Zweitlinientherapien wird die Kombination mit einem optimierten NRTI-Backbone empfohlen. Sollte sich aber zusätzlich eine NRTI-Resistenz entwickelt haben, wird zu einer Kombinationstherapie aus Dolutegravir (zweimal täglich) mit geboosterter PI und optimiertem NRTI-Backbone als initiale Zweitlinienbehandlung geraten. Die Optimierung der Sockeltherapie soll von den Ergebnissen des Resistenztests abhängig gemacht werden. Die EACS-Leitlinien weisen auch darauf hin, dass ein virologisches Versagen beinahe immer auf suboptimale Adhärenz zurückzuführen ist, und empfehlen eine Bewertung der Adhärenz sowie eine Unterstützung zur Erhöhung der Adhärenz. So wird für Kinder Dolutegravir in dispergierbarer Formulierung als potentielle Option im Falle eines Therapiewechsels explizit erwähnt (16).

Hinsichtlich der Vereinfachung von Therapieregimen finden auch **Fixkombinationen** in den EACS-Leitlinien Erwähnung: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin wird, alternativ zur Kombination von Abacavir/Lamivudin mit Dolutegravir als Einzelgabe, unter den bevorzugt empfohlenen Kombinationsregimen für die Erstlinienbehandlung von Erwachsenen gelistet. Für Kinder und Jugendliche enthält die Leitlinie die generelle Empfehlung zur Vereinfachung von ART-Regimen im Falle eines Therapiewechsels durch eine einmal-tägliche Gabe, eine Reduktion der Tablettenlast sowie durch Verwendung von Lutschtabletten oder dispergierbaren Tabletten, falls verfügbar. Unter „Sinnvolle antiretrovirale Formulierungen für die Dosierung und Administration bei Kindern und Jugendlichen“ ist Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin als Filmtablette mit aufgeführt.

Die deutsch-österreichische Leitlinie unter Federführung der DAIG von Juni 2019 empfiehlt für **therapienaive** Kinder im Alter ab 4 Wochen bis unter 12 Jahre die in Tabelle 3-8 dargestellten Therapieregime, jeweils bestehend aus einem Backbone aus zwei NRTI in Kombination mit einem INSTI, einem geboosterter PI oder einem NNRTI als dritte Substanz. Bevorzugte Sockeltherapie ist für Kinder ab 4 Wochen bis unter 12 Jahre Abacavir plus Lamivudin oder Abacavir plus Emtricitabin (15). Als dritte Substanz wird für Kinder ab 6 Jahren Dolutegravir bevorzugt neben Atazanavir und Darunavir empfohlen. Für Kinder ab 4 Wochen bis unter 3 Jahre sind Raltegravir, Neviparin oder Lopinavir (geboostert mit Ritonavir), und für Kinder ab 3 bis unter 6 Jahre Raltegravir oder, jeweils geboostert mit Ritonavir, Atazanavir oder Darunavir empfohlen. Während sowohl die WHO- als auch die EACS-Leitlinie 2021 aktualisiert wurden, beruhen die Empfehlungen der deutsch-

österreichischen Leitlinie auf dem Stand von 2019 und berücksichtigen ausschließlich zum Zeitpunkt der Erstellung zugelassene Wirkstoffe für die jeweiligen Altersklassen. Da die Indikationserweiterung zur Anwendung von Dolutegravir bei Kindern ab einem Alter von 4 Wochen im Januar 2021 erfolgte, konnte der Wirkstoff für Kinder ab 4 Wochen bis unter 6 Jahre bisher keine Berücksichtigung in der deutsch-österreichischen Leitlinie finden.

Tabelle 3-8: Empfehlungen der deutsch-österreichischen Leitlinie zur Erstlinientherapie HIV-infizierter Kinder ab 4 Wochen bis unter 12 Jahre. Quelle: (15)

Altersklasse	Backbone	Dritte Substanz
	2 NRTI	INSTI, PI, NNRTI
Ab 4 Wochen bis < 1 Jahr und ab 1 Jahr bis < 3 Jahre	ABC ¹ + 3TC, ABC ¹ + FTC (Alternativen: AZT + 3TC, AZT + FTC)	NVP, LPV/r, RAL
Ab 3 Jahren bis < 6 Jahre	ABC ¹ + 3TC, ABC ¹ + FTC (Alternativen: AZT + 3TC, AZT + FTC, TDF + FTC)	ATV/r, DRV/r, RAL (Alternativen: EFV, LPV/r, NVP)
Ab 6 Jahren bis < 12 Jahre	ABC ¹ + 3TC, ABC ¹ + FTC (Alternativen: AZT + 3TC, AZT + FTC, TDF + FTC)	ATV/r, DRV/r, DTG (Alternativen: EFV, LPV/r, NVP, RAL)
¹ Nicht bei HLA-B5701-positiven Patient*innen		
3TC: Lamivudin; ABC: Abacavir; ATV: Atazanavir; AZT: Zidovudin; DRV: Darunavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; FTC: Emtricitabin; HLA-B*5701: Humane Leukozyten-Antigenvariante-B*5701; INSTI: Integrase-Strangtransfer-Inhibitor; LPV: Lopinavir; NNRTI: Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren; NRTI: Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; PI: Proteaseinhibitor; RAL: Raltegravir; /r: in Kombination mit Ritonavir; TDF: Tenofoviridisoproxilfumarat		

Bezüglich der Therapie **therapieerfahrener** Kinder wird auch in der deutsch-österreichischen Leitlinie zu einer individuell angepassten ART unter Beachtung des vorherigen Regimes und möglicher Resistenzen geraten (15).

Die deutsch-österreichische Leitlinie listet für Kinder ab einem Alter von 12 Jahren Empfehlungen hinsichtlich STR auf. An dieser Stelle wird u.a. auch Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin explizit erwähnt. Auch wenn es bei **Fixkombinationen** bei unregelmäßiger Einnahme ein Risiko für multiple Resistenzentwicklungen gibt, wird den STR bei einmal täglicher Verabreichung klar der Vorteil zugestanden, dass eine Verbesserung der Adhärenz durch eine Vereinfachung des Therapieregimes mit gleichzeitiger Reduktion der Tablettenlast ermöglicht wird (15).

Zusammenfassung

Aus allen relevanten Leitlinien geht hervor, dass für therapienaive Kinder mit HIV-Infektion der INSTI Dolutegravir vorrangig als dritte Substanz einer ART empfohlen wird, vorausgesetzt dieser ist zugelassen und verfügbar (8, 15, 16). Dolutegravir kann somit als Therapiestandard im vorliegenden Anwendungsgebiet (Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren) angesehen werden. Diese Empfehlung für den Einsatz von Dolutegravir bei Kindern, insbesondere in der WHO-Leitlinie, beruht auch darauf, dass Dolutegravir weltweit in den meisten Ländern verfügbar ist und sich somit in den letzten Jahren eine stetig wachsende Datenlage zur Sicherheit und Wirksamkeit der Dolutegravir-basierten ART angesammelt hat (8). Als NRTI-Backbone einer ART wird die Kombination aus Abacavir und Lamivudin primär bevorzugt in allen Leitlinien für Kinder empfohlen (8, 15, 16). Für therapieerfahrene Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren wird in den Leitlinien eine patientenindividuelle ART unter Berücksichtigung der Vortherapie(n), von gegebenenfalls bestehenden Resistenzen und des Grundes für den Therapiewechsel empfohlen (8, 15, 16).

Das zu bewertende Arzneimittel Triumeq ist eine Fixkombination aus den im vorliegenden Anwendungsgebiet vorrangig empfohlenen Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin als STR. Gemäß den internationalen und europäischen Leitlinien ist eine ART mit Fixkombinationen mehrerer Wirkstoffe, idealerweise bestehend aus einem vollständigen Regime, bzw. als STR, zu bevorzugen (8, 16). Fixkombinationen, bzw. STR, finden in allen Leitlinien, aufgrund der bisher beschränkten Verfügbarkeit für Kleinkinder, Kinder und Jugendliche, hauptsächlich in den allgemeinen Empfehlungen zur Vereinfachung der ART für diese Altersgruppen Erwähnung. Insbesondere aufgrund der geringeren Tablettenlast werden einmal-tägliche Fixkombinationen, bevorzugt in kindgerechter Formulierung, in allen Leitlinien als besonders förderlich für die Verbesserung der Adhärenz bei Kindern beschrieben (8, 15, 16).

Charakterisierung der Zielpopulation

Entsprechend der aktuellen Zulassungserweiterung kommen als Zielpopulation für eine antiretrovirale Therapie mit Triumeq (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin) nun auch HIV-infizierte Kinder ab 14 kg infrage, für die eine ART indiziert ist, sofern sie nicht Humane-Leukozyten-Antigenvariante-B*5701 (HLA-B*5701)-positiv sind (Patient*innen, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten keine Abacavir-haltigen Arzneimittel anwenden; (58, 59)). Für Patient*innen mit Integrase-Inhibitor-Resistenz wird Triumeq nicht empfohlen. Triumeq ist sowohl als Initialtherapie für therapienaive als auch für therapieerfahrene Kinder, die bereits mit einer ART vorbehandelt wurden, zugelassen.

Für die Zielpopulation der HIV-infizierten Kinder ab 25 kg steht Triumeq als Filmtablette zur Verfügung (58). Für die Zielpopulation der HIV-infizierten Kinder ab 14 kg bis unter 25 kg ist Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zugelassen. Diese kindgerechte Formulierung ist für Kleinkinder leichter einzunehmen und kann somit die Therapietreue (Adhärenz) weiter unterstützen (59).

Entsprechend der Zulassung ist die Zielpopulation nicht nach Alter, sondern nur nach Körpergewicht abgegrenzt: Triumeq steht unabhängig vom Alter für Kinder ab 14 kg zur Verfügung.

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 Jahrzehnten die Zahl an hochwirksamen und gut verträglichen antiretroviralen Wirkstoffen zur Behandlung der HIV-Infektion angestiegen ist, ist eine Heilung, also die vollständige und dauerhafte Eradikation aller HI-Viren in Patient*innen, noch nicht möglich. Dadurch ergibt sich die Notwendigkeit einer lebenslangen, im Idealfall ununterbrochenen medikamentösen Therapie für HIV-Infizierte, die nach der Diagnose schnellstmöglich begonnen werden sollte. Eine hohe Adhärenz ist für den langfristigen Erfolg einer ART wesentlich. **Bei Kindern und Jugendlichen können Aspekte wie Darreichungsform, Geschmack, Tablettenlast und Einnahmemodalitäten für die Adhärenz besonders relevant sein.**

Die Behandlung von HIV-Infektionen in Kindern ist mit besonderen Herausforderungen verbunden: Die Therapie muss nicht nur über eine hohe antiretrovirale Effektivität, eine gute Verträglichkeit und eine hohe Resistenzbarriere verfügen, sondern zudem in einer kindgerechten Formulierung vorliegen, um die Einnahme zu vereinfachen und eine hohe Adhärenz zu gewährleisten. Dies ist insbesondere bei Kindern in Hinblick auf die lebenslange Notwendigkeit einer ART wesentlich, unter anderem zur Vermeidung von Langzeitschäden und zur Sicherung von zukünftigen Therapieoptionen. 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-Infektionen als vernachlässigte Erkrankung ein und hebt die besondere Notwendigkeit der **Entwicklung/ Bereitstellung von ART-Regimen für den Einsatz in der pädiatrischen Population** hervor (61). Insbesondere für Kinder, die (noch) keine Tabletten schlucken können oder wollen, ist die Entwicklung kindgerechter Formulierungen von großer Relevanz, um eine erfolgreiche ART zu ermöglichen.

In Kindern verläuft die HIV-Infektion meist deutlich aggressiver und ist mit höheren Viruslasten verbunden als in Erwachsenen (3). Für eine erfolgreiche ART werden daher gerade auch für Kinder Substanzen mit einer **hohen antiretroviralen Effektivität** benötigt, um einen Abfall der Viruslast schnellstmöglich zu erreichen und die Viruslast dauerhaft unter der Nachweisgrenze von 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml zu halten (im Kontext klinischer Studien als

„virologisches Ansprechen“ bezeichnet). Darüber hinaus müssen ART-Medikamente für den Einsatz in dieser besonders vulnerablen Population eine **gute Verträglichkeit** aufweisen. Ein weiterer Schwerpunkt bei der Festlegung eines ART-Regimes für Kinder ist die **Resistenzbarriere** der eingesetzten Substanzen. Insbesondere bei Kindern ist im Zuge der lebenslangen ART eine Entwicklung von Resistenzen unbedingt zu vermeiden, um eine dauerhaft erfolgreiche Therapie zu gewährleisten. Zusätzlich besteht insbesondere an pädiatrische ART-Wirkstoffe die Anforderung, ein **geringes Interaktionsprofil** aufzuweisen. So ergibt sich auch eine bessere Kombinierbarkeit von Medikamenten zur Behandlung von Komorbiditäten.

Um eine Verbesserung der Adhärenz bei Kindern zu erreichen, erwähnen die Leitlinien explizit die Förderung der Entwicklung von **Fixkombinationen**, bestenfalls bestehend aus einem vollständigen Regime bzw. STR (8, 15, 16). Die Notwendigkeit der Entwicklung solcher STR wird in diesem Zusammenhang auch von der DNDi hervorgehoben (61, 62). Während für Erwachsene eine Vielzahl verschiedener STR vorhanden sind, steht erst seit 2017 mit Genvoya (Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid) ein STR für Kinder zwischen 6 und 12 Jahren zur Verfügung (28), das bis vor kurzem auch das einzige STR für Kinder unter 12 Jahren war; für Kinder unter 6 Jahren war lange Zeit gar keine derartige Fixkombination verfügbar. Kürzlich wurden Genvoya und Biktarvy (Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofovirafenamid) als Filmtabletten für Kinder ab 2 Jahren und 14 kg zugelassen (28, 29). Beide beinhalten einen potenten INSTI als dritte Substanz und erweitern so mit Triumeq die Behandlungsoptionen für Kinder ab 14 kg. Während **Triumeq die in den relevanten Leitlinien vorrangig empfohlenen Wirkstoffe Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin in einer Tablette vereinigt**, sind die Integraseinhibitoren Elvitegravir und Bictegravir erst seit kurzem und bisher nur in der Fixkombination verfügbar, wodurch, im Gegensatz zum INSTI Dolutegravir, für die beiden Wirkstoffe kaum Erfahrungswerte und Versorgungsdaten in Kindern vorliegen. Dolutegravir benötigt zudem **keinen Wirkungsverstärker**, aufgrund der besonders langen Halbwertszeit und der damit verbundenen länger aufrechterhaltenen therapeutisch wirksamen Konzentrationen (63). Daher ist in Triumeq auch kein zusätzlicher „Booster“ enthalten wie in Genvoya, welches das pharmakologische Interaktionspotential mit Begleitmedikationen potentiell erhöhen kann (28), und die Zielpopulation kann von einer substanzsparenden ART profitieren. Dolutegravir gehört außerdem zu den **INSTI der zweiten Generation** und bietet so durch eine verbesserte chemische Struktur und der daraus folgenden längeren Bindungsdauer an die Integrase den Vorteil einer höheren Resistenzbarriere im Vergleich zu den INSTI der ersten Generation, zu denen Elvitegravir zählt (64-66).

In Hinblick auf die Sockeltherapie basiert Triumeq auf der **Kombination der sehr gut charakterisierten Backbone-NRTI Abacavir und Lamivudin**. Beide weisen ein **geringes Interaktionspotential** und eine **hohe absolute Bioverfügbarkeit** auf (58, 59). Abacavir ist bereits als Einzelwirkstoff für die Zielpopulation ab 14 kg (30, 31) sowie in der Fixkombination mit Lamivudin (Kivexa und Generika) ab einem Alter von 8 Jahren zugelassen (56, 67). Lamivudin kann als Einzelwirkstoff bereits ab der Geburt eingesetzt werden (34). Dieser NRTI wird als interaktionsarm eingestuft, aufgrund der fast ausschließlichen Elimination über die Niere. Sowohl Abacavir und Lamivudin als auch Dolutegravir werden bereits global zur

Behandlung der HIV-Infektion bei Kindern eingesetzt und auch als Einzelpräparate in dieser Kombination von den gängigen Leitlinien auf Grundlage vorteilhafter Evidenz aus klinischen Studien empfohlen (8, 15, 16, 68). Sowohl Genvoya als auch Biktarvy basieren hingegen auf einem Tenofovirafenamid-haltigen Backbone (28, 29). Tenofovirafenamid ist ein neueres Tenofovir-Prodrug (69), zu welchem bisher kaum Versorgungsdaten und keine Langzeitanwendungsdaten in Kindern zur Verfügung stehen, sodass der Wirkstoff in der Sockeltherapie daher von den gängigen Leitlinien, wenn dann nur eingeschränkt empfohlen wird (8, 15, 16).

Als dritte Substanz ist der in Triumeq enthaltene **INSTI Dolutegravir** in den gängigen Leitlinien für die Behandlung aller Altersgruppen, falls zugelassen, bereits als **bevorzugte dritte Substanz** empfohlen, da er die speziellen Anforderungen an ART-Wirkstoffe zum Einsatz bei Kindern vollumfänglich erfüllt (8, 15, 16). Diese Empfehlungen basieren auf der aktuell vorliegenden Evidenz zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und hohen Resistenzbarriere von Dolutegravir aus klinischen Studien sowie auf Real World Daten aufgrund der weltweiten Verfügbarkeit in den meisten Ländern. In fünf randomisierten kontrollierten Studien (randomised controlled trial, RCT) der Phase III/IIIB bei Erwachsenen konnte eine **überlegene Wirksamkeit** gegenüber damaligen Leitlinien-empfohlenen ART-Substanzen verschiedener Klassen im Rahmen einer konventionellen Dreifachtherapie mit Abacavir und Lamivudin oder Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin gezeigt werden (70-76). Darüber hinaus zeigten sich nur **sehr wenige klinisch relevante Arzneimittel-Interaktionen bei insgesamt gutem Verträglichkeitsprofil** (77). Bei therapie-naiven und therapie-erfahrenen Kindern und Jugendlichen ab 14 kg zeigte die RCT ODYSSEY die **Überlegenheit einer ART mit Dolutegravir** gegenüber dem Therapiestandard über bis zu 144 Wochen (78). Die Schlussfolgerung einer **hohen Resistenzbarriere** von Dolutegravir ergibt sich aus u.a. aus fünf Phase-II/III-Studien bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patient*innen, bei denen unter Dolutegravir in Kombination mit zwei NRTI (u.a. in Kombination mit Abacavir und Lamivudin) über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 144 Wochen keine neuen INSTI- oder NRTI-assoziierten Resistenzmutationen selektiert wurden (73, 74, 76, 79, 80). Bei vorbehandelten erwachsenen Patient*innen, die zuvor noch nicht mit einem Integrase-Inhibitor behandelt worden waren, wurden im Zuge einer RCT signifikant weniger INSTI-assoziierte Resistenzmutationen selektiert als im Vergleichsarm mit Raltegravir, und es zeigte sich damit eine **überlegene Wirksamkeit** von Dolutegravir in therapie-erfahrenen Patient*innen (71).

Für die Fixkombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) als Filmtablette konnte die Bioäquivalenz zur separaten Gabe eines Dolutegravir-Einzelpräparats zusammen mit der Fixkombination Abacavir/Lamivudin gezeigt werden (81). In der dispergierbaren Formulierung weist Triumeq eine höhere Bioverfügbarkeit von Dolutegravir im Vergleich zur Filmtablette auf, somit ist eine geringere Dosis als mit der Filmtablette zur Erzielung vergleichbarer Effektivität wie bei Erwachsenen ausreichend (82-84). **Pharmakokinetik, Sicherheit, Verträglichkeit und antivirale Effektivität** des von aktuellen Leitlinien vorrangig empfohlenen ART-Regimes mit den Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin konnten auch in der Fixkombination Triumeq für therapie-naive und therapie-erfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren durch die Ergebnisse der Studie IMPAACT 2019 bestätigt werden (85).

Die altersgerechte Darreichung bei Kindern ist eine besondere Herausforderung, denn sie wirkt sich meist direkt auf die Adhärenz aus und beeinflusst so den Therapieerfolg der ART maßgeblich. Diesen Umstand berücksichtigen auch die gängigen Leitlinien und empfehlen als Medikationsstrategien für eine verbesserte Adhärenz bei Kindern eine reduzierte Häufigkeit und mahlzeitenunabhängige Einnahme sowie die Berücksichtigung der begrenzten Fähigkeit von Kleinkindern, mehrere Tabletten einzunehmen (8, 15, 16). Fixkombinationen, falls für die entsprechende Altersgruppe verfügbar, werden außerdem explizit als bevorzugtes Regime empfohlen, und dispergierbare Tabletten werden als bevorzugte Formulierung für die Behandlung von kleineren Kindern genannt, die keine Tabletten schlucken können oder wollen. Keines der bislang zugelassenen antiretroviralen Medikamente hat diese Voraussetzungen für die Anwendung bei Kindern bisher vollumfänglich erfüllen können. Triumeq deckt den therapeutischen Bedarf nach einer **Fixkombination** eines vollständigen ART-Regimes in einer kindgerechten Formulierung, womit eine **vereinfachte gewichtsabhängige Dosierung** möglich ist. Zudem braucht die Fixkombination sowohl in der dispergierbaren Formulierung als auch als Filmpille nur **einmal täglich** und **unabhängig von Mahlzeiten** eingenommen zu werden. Insbesondere Kinder können oft Übelkeit und Ängste aufgrund des unangenehmen Geschmacks vieler Arzneimittel empfinden, was sich negativ auf die Einnahmetreue auswirken kann. Um einen hohen Grad an Einnahmetreue auch bei jüngeren Kindern zu fördern, haben die dispergierbaren Tabletten von Triumeq einen Erdbeer-Sahne-Geschmack. Die Fixkombination Triumeq, insbesondere in der kindgerechten Formulierung als dispergierbare Pille, stellt also eine bedeutsame Therapieoption für Kinder dar, die zur Deckung des Bedarfs an zusätzlichen antiretroviralen Therapien in dieser Population beiträgt.

Fazit

Aufgrund der rasanten Weiterentwicklung und steigenden Verfügbarkeit hochwirksamer antiretroviraler Wirkstoffe in den vergangenen drei Jahrzehnten ist die HIV-Infektion inzwischen bei fachinformationskonformer, dauerhafter Anwendung sehr gut behandelbar und hat sich von einer ehemals tödlich verlaufenden Infektion zu einer chronischen Erkrankung entwickelt (86). Mittlerweile stehen bei Erwachsenen daher die Lebensqualität, das psychosoziale Wohlbefinden und eine Vereinfachung der Therapie, im Speziellen die Einführung von Kombinationsregimen als STR im Vordergrund. Ein vollständiges ART-Regime in Form einer Fixkombination kann die für den langfristigen Erfolg einer ART wesentliche Adhärenz erhöhen sowie Medikationsfehler vermeiden. Für Kinder hingegen ist die Auswahl an modernen antiretroviralen Wirkstoffen eingeschränkt, und es waren bis vor kurzem keine Fixkombinationen eines vollständigen ART-Regimes für die hier betrachtete Patientenpopulation verfügbar. Ein komplettes Therapieregime in Form einer besonders kindgerechten Formulierung (dispergierbare Pille) gab es bislang auch nicht. Hier besteht somit weiterhin ein dringender therapeutischer Bedarf, den Triumeq adressiert.

Für HIV-Arzneimittel bei Kindern bestehen besondere Anforderungen. WHO/Unitaid und die DNDi weisen explizit darauf hin, dass neben einer hohen antiretroviralen Wirksamkeit, einer hohen Resistenzbarriere und guten Verträglichkeit vor allem eine kindgerechte Formulierung essentiell für eine optimale Therapietreue und somit den langfristigen Erfolg einer ART ist (61, 62). Zudem tragen Faktoren wie die tägliche Dosierung (einmal täglich versus zweimal täglich),

Konsistenz und Geschmack zu einer erfolgreichen ART bei (61, 62, 87). Triumeq wird den oben genannten Anforderungen der WHO/Unitaid und DNDi an eine Therapie speziell auch für kleinere Kinder gerecht.

Triumeq vereinigt die in gängigen aktuellen Leitlinien für die Behandlung HIV-infizierter Kinder vorrangig empfohlenen Wirkstoffe, zu denen auch bei Kindern langjährige Erfahrungswerte vorliegen, in einer Tablette: die NRTI Abacavir und Lamivudin als Backbone in Kombination mit dem INSTI Dolutegravir als dritte Substanz. Aufgrund der hohen Wirksamkeit, der guten Verträglichkeit, einer hohen Resistenzbarriere und einem geringen Wechselwirkungspotential, unter anderem aufgrund der Abwesenheit von Wirkverstärkern, erfüllt Triumeq die wesentlichen Anforderungen an eine ART und bietet als einmal täglich und unabhängig von Mahlzeiten einzunehmende, gut verträgliche Fixkombination beste Voraussetzungen für eine hohe Adhärenz (Therapietreue) – ein essentieller Faktor für den langfristigen Erfolg der HIV-Therapie. Mit Triumeq als dispergierbare Tablette ist erstmals eine Fixkombination eines vollständigen ART-Regimes in einer kindgerechten Darreichungsform verfügbar und erfüllt so den therapeutischen Bedarf nach einer ART-Fixkombination, die auch für Kleinkinder gut einzunehmen ist, einen angenehmen Geschmack hat sowie auf einfache Weise gewichtsabhängig dosiert werden kann.

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-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 2022 und spiegelt den Datenstand des Jahres 2021 wider (88).

Insgesamt lebten 2020 in der Bundesrepublik Deutschland geschätzt 90.800 (95%-Konfidenzintervall: 85.300 – 96.000) Menschen mit einer HIV-Infektion bzw. AIDS. Der Anteil der Männer ist mit 72.700 (68.600 – 76.700) deutlich höher als derjenige der Frauen. Eine Differenzierung für die Zielpopulation der Kinder ab 14 kg im Alter von unter 12 Jahren wurde in dieser Veröffentlichung nicht dargestellt (88).

Prävalenz

Zur Herleitung der Prävalenz der HIV-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-Infektionen werden nichtnamentlich direkt an das RKI gemeldet. Diese Daten werden monatlich aktualisiert. Die neuesten in der Datenbank verfügbaren Daten beziehen sich auf das Jahr 2022 (89).

In der Datenbank kann zur Erkrankung HIV und der Erregergruppe HIV/HIV-1 pro Kalenderjahr die Zahl der gemeldeten Neudiagnosen abgefragt werden. Dabei werden Altersgruppen in 1-Jahres-Intervallen unterschieden (siehe Tabelle 3-9). Eine zusätzliche Aufschlüsselung nach Geschlecht ist nicht möglich. Das Körpergewicht ist kein Parameter der Abfrage. Triumeq ist ab einem Körpergewicht von 14 kg (unabhängig vom Alter) zugelassen (58, 59). Um die Zielpopulation von Triumeq zu erfassen, wird das durchschnittliche Körpergewicht von 14,1 kg bei Kindern ab 2 bis 3 Jahren in Deutschland gemäß Statistischem Bundesamt (90) herangezogen und eine Untergrenze von 2 Jahren zugrunde gelegt. Fälle mit Altersgruppe „unbekannt“ werden nicht berücksichtigt. Somit lässt sich die Prävalenz der HIV-Infektion bei Kindern ab 14 kg in der Altersgruppe bis unter 12 Jahre anhand der Zahl der Neudiagnosen der Jahre 2011 – 2022 abschätzen. Es ergibt sich eine Zahl von 105 Kindern mit HIV-Infektion, die im Jahr 2022 in die Altersgruppe von 2 bis unter 12 Jahren fielen, davon 22 im Alter von 2 bis unter 6 Jahren und 83 im Alter von 6 bis unter 12 Jahren (89) (siehe Tabelle 3-10). Dies entspricht näherungsweise der Zahl der Kinder ab 14 kg bis unter 12 Jahre mit HIV-Infektion in Deutschland. Für eine Aufschlüsselung in die Teilpopulationen der therapie-naiven und therapieerfahrenen Kinder mit HIV-Infektion liegen keine Daten vor.

Es bleibt zu berücksichtigen, dass diese Daten auf HIV-Infektionen beschränkt sind, die im medizinischen Versorgungsumfeld in Deutschland diagnostiziert und gemeldet werden. Nicht erkannte HIV-Infektionen, die nicht bzw. erst zu einem späteren Zeitpunkt gemeldet werden, können demnach auch nicht durch das RKI registriert und dokumentiert werden. Dies führt zu einer möglichen systematischen Unterschätzung der Inzidenz. Im deutschen Versorgungskontext wird jedoch allen Schwangeren eine Testung auf HIV empfohlen, was die Anzahl potentieller Fälle nicht diagnostizierter HIV-infizierter Kleinkinder auf ein Minimum reduziert. Eine weitere Unsicherheit betrifft Kinder mit HIV-Infektion, die nicht in Deutschland geboren wurden und mit einer, bereits im Herkunftsland festgestellten, HIV-Infektion nach Deutschland immigrieren. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass in diesen Fällen die HIV-Infektion immer ans RKI gemeldet wird. Daraus könnte sich eine leichte Unterschätzung der Zielpopulation ergeben.

Eine Unsicherheit in der Abschätzung der Prävalenz ergibt sich ferner 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 Jahre 2010 – 2021 insgesamt lediglich drei Sterbefälle bei Kindern zwischen 1 und 15 Jahren

mit der Todesursache „HIV-Krankheit“ (91). Neuere Zahlen sowie genauere Angaben liegen nicht vor. Sterbefälle werden in der Abschätzung der Prävalenz daher nicht berücksichtigt.

Tabelle 3-9: Parameter der Datenbankabfrage für SurvStat@RKI 2.0

Abfragezeitpunkt	05.01.2023 14:48:40
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 (2023-01-05 07:36:32)
Ergebnisübersicht	82 Zeile(n) und 22 Spalte(n)

Tabelle 3-10: Abfrageergebnisse der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 zu HIV-Neudiagnosen seit 2011 für Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 2 bis unter 12 Jahren

Altersgruppen: 1-Jahresintervalle	Diagnosejahr											
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
A00..00	3	6	4	6	4	2	3	4		2	2	1
A01..01		1	3		2	1	3	3	1	1	1	1
A02..02	1	3	1	2	5		2	1	1	1		
A03..03		1	5	2	4			1				2
A04..04	1	2		1			1			1		1
A05..05	1	1		4	3	2		1				2
A06..06	1	2	1	2	2	2		1	1	1		2
A07..07	1	1	1	1		1	1	1	1			3
A08..08	1		2	1	2	1		1			2	
A09..09	1	1		1	1	6	1					7
A10..10		1		1		1		1		1		1
A11..11			2	1	1	3	1	2			1	5
<i>Summe grauer Kasten</i>	3	7	8	10	15	5	9	12	4	6	3	23
Summe gesamt	105 ■ Alter 2 – 6 Jahre: 22; ■ Alter 6 – 12 Jahre: 83											

Inzidenz

Für Kinder ab 2 bis unter 12 Jahren ergibt sich aus der Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 für das Jahr 2022 eine Inzidenz der HIV-Infektion von $n = 23$ (davon 5 im Alter von 2 bis unter 6 Jahre und 18 im Alter von 6 bis unter 12 Jahren), für die vorangegangenen Jahre eine Inzidenz zwischen 3 und 18 (89) (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-Infektion bei Kindern ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren abgeleitet werden. Entsprechend wird zur Abschätzung der Prävalenz bis zum Jahr 2027 eine Fortschreibung der Zahl für das Jahr 2022 angewandt (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Abschätzung der Entwicklung der Prävalenz von HIV-Infektionen bei Kindern ab 14 kg (näherungsweise: ab 2 Jahren) im Alter von unter 12 Jahren bis zum Jahr 2027

	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2027
Prävalenz	~105 ¹	~105 ²	~105 ²	~105 ²	~105 ²	~105 ²	~105 ²
¹ Wert ermittelt aus SurvStat@RKI 2.0 (Tabelle 3-10) ² Fortschreibung des Wertes für 2022							

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Anzahl der GKV-Patient*innen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patient*innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patient*innen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	97	86

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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.

Grundgesamtheit

Zur Schätzung der Zielpopulation wird die in Abschnitt 3.2.3 aus SurvStat@RKI 2.0 ermittelte Prävalenz zugrunde gelegt. Demnach betrug die Zahl der HIV-infizierten Kinder ab 14 kg (näherungsweise: ab 2 Jahren) im Alter von < 12 Jahren in Deutschland im Jahr 2021 **n = 105** (siehe Tabelle 3-10). Neuere Zahlen liegen nur unvollständig vor. Diese Zahlen werden für das Einreichungsjahr des Dossiers (2023) als bestverfügbare Abschätzung erachtet. Unsicherheitsfaktoren der Abschätzung sind in Abschnitt 3.2.3 dargelegt.

Einschränkung nach HLA-B*5701-Status

Patient*innen, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten Abacavir nicht anwenden (58, 59). Entsprechend kommen nur HLA-B*5701-negative Kinder aus der oben hergeleiteten Grundgesamtheit für eine Behandlung mit Triumeq infrage.

Gemäß einer epidemiologischen Studie beträgt die HLA-B*5701-Prävalenz in Deutschland 7,2 % (92, 93). Es wird davon ausgegangen, dass dieser in Erwachsenen ermittelte Anteil auf Kinder übertragbar ist und der Wert nach wie vor näherungsweise gültig ist. Entsprechend tragen 92,8 % der deutschen Bevölkerung das HLA-B*5701-Allel nicht und kommen somit (bei Infektion mit HIV) grundsätzlich für eine Behandlung mit Triumeq infrage.

Unter Berücksichtigung dieses Anteils ergibt sich eine Zielpopulation für Triumeq von **n = 97** Kindern im vorliegenden Anwendungsgebiet ($92,8 \% \times 105$).

Bei der Auswahl einer ART sind zudem Resistenzen zu beachten, hinsichtlich der Anwendung von Triumeq INSTI- und NRTI-assoziierte Resistenzmutationen (8, 15, 16). Für die hier relevante Population der Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren liegen keine belastbaren Daten aus Deutschland zur Häufigkeit von Resistenzen vor, sodass Resistenzen in der Herleitung der Zielpopulation nicht berücksichtigt werden können. Es wird angenommen, dass die Größe der Zielpopulation nicht wesentlich durch Resistenzen beeinflusst wird.

GKV-Population

In Deutschland waren Ende 2021 88,1 % der Bevölkerung in der GKV versichert. Dieser Anteil ergibt sich aus den entsprechenden Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit (73.294.000 GKV-Versicherte; (94)) und der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes (83.237.124 Einwohner; (95)). Neuere Zahlen liegen nicht vor. Unter Verwendung des Prozentsatzes von 88,1 % ergibt sich eine Anzahl von **n = 86** GKV-Patient*innen in der Zielpopulation von Triumeq (Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren, die das HLA-B*5701-Allel nicht tragen).

Die entsprechende Berechnung ist in einer Excel-Tabelle dem Dossier beigelegt (96).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patient*innen in der GKV
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)	Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Nicht quantifizierbar	86

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Beschreibung der Erkrankung, Charakterisierung der Zielpopulation, Therapeutischer Bedarf

Die Angaben in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 sind den aktuell gültigen Leitlinien und den darin zitierten Quellen entnommen. Die Identifikation der entsprechenden Literatur erfolgte mittels einer orientierenden Suche, vornehmlich unter Verwendung von PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Des Weiteren finden Fachpublikationen, die dem pharmazeutischen Unternehmer bekannt sind, Eingang in die Beschreibung und sind an den entsprechenden Stellen zitiert.

Prävalenz, Inzidenz und Zielpopulation

Die Angaben in den Abschnitten 3.2.3 – 3.2.5 zur Ermittlung der Zielpopulation beruhen auf einer Abfrage bei der frei zugänglichen Datenbank SurvStat@RKI 2.0 (89). Die Datenbank wird monatlich aktualisiert und enthält Daten zu allen meldepflichtigen Erkrankungen, zu denen auch die HIV-Infektion zählt.

Um Quellen für den Anteil des HLA-B*5701-Allels in Deutschland zu ermitteln, wurde eine orientierende Literatursuche durchgeführt. Der Anteil der GKV-Patienten in der Zielpopulation errechnet sich basierend auf Informationen des Bundesministeriums für Gesundheit (94) und der Bevölkerungsstatistik des Statistischen Bundesamtes (95).

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. *The New England journal of medicine*. 1981;305(24):1431–8.
2. 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. *The New England journal of medicine*. 1981;305(24):1425–31.
3. Hoffmann C, Rockstroh JK, editors. HIV 2018/19. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2018.
4. 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. *The New England Journal of Medicine*. 1981;305(24):1439–44.
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 (New York, NY)*. 1983;220(4599):868–71.
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 (New York, NY)*. 1983;220(4599):865–7.
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. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-002l_S2k_HIV-Therapie-Schwangerschaft-und-HIV-exponierten_Neugeborenen_2020-10_01.pdf. Zugriffsdatum: 05.07.2022.
8. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: Recommendations for a public health approach. 2021. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>. Zugriffsdatum: 04.07.2022.
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*. *Epidemiology and infection*. 1998;121(2):369–76.
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 (London, England)*. 1994;8(5):625–34.
12. Donnelly CA, Bartley LM, Ghani AC, Le Fevre AM, Kwong GP, Cowling BJ, et al. Gender difference in HIV-1 RNA viral loads. *HIV medicine*. 2005;6(3):170–8.
13. Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2002;31(1):11–9.

14. 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. *The New England journal of medicine*. 2001;344(10):720–5.
15. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-0111_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf. Zugriffsdatum: 29.06.2022.
16. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines, Version 11.0, October 2021. Verfügbar unter: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf. Zugriffsdatum: 29.06.2022.
17. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9441):1236-43.
18. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D, et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *The Journal of infectious diseases*. 2008;197(3):398–404.
19. Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis Writing Committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS (London, England)*. 2008;22(1):97–105.
20. 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.
21. 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. Verfügbar unter: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43699/9789241595629_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Zugriffsdatum: 10.01.2023.
22. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion: Version 8 vom 03.09.2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-0011_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_2021-06.pdf. Zugriffsdatum: 05.07.2021.
23. Henrich TJ, Kuritzkes DR. HIV-1 entry inhibitors: recent development and clinical use. *Current opinion in virology*. 2013;3(1):51–7.
24. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2012;2(4):a007161.
25. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: current drugs. *Infectious disease clinics of North America*. 2014;28(3):371–402.
26. Engelman AN. Multifaceted HIV integrase functionalities and therapeutic strategies for their inhibition. *The Journal of biological chemistry*. 2019;294(41):15137–57.

27. Konvalinka J, Kräusslich H-G, Müller B. Retroviral proteases and their roles in virion maturation. *Virology*. 2015;479-480:403–17.
28. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten; 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020875>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
29. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg Filmtabletten; 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten. Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022067>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
30. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006290>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
31. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006283>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
32. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008779>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
33. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln. Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008147>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
34. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/007835>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
35. Teva B.V. Fachinformation Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg, 300 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020230>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
36. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat. Stand: Februar 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014379>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
37. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread 123 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014376>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
38. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011186>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
39. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS). Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln. Stand: August 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006149>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
40. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation INTELENCE 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten. Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014536>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
41. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/007441>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.

42. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS). Fachinformation Reyataz 50 mg Pulver zum Einnehmen: Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021182>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
43. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020830>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
44. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014318>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
45. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 75 mg/150 mg/ 600 mg Filmtabletten: Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011936>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
46. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008632>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
47. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen: Stand: September 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006272>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
48. Mylan Pharmaceuticals Limited. Fachinformation Ritonavir Mylan 100 mg Filmtabletten. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022799>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
49. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Stand: September 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023278>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
50. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten: Stand: September 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020003>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
51. Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD). Fachinformation ISENTRESS 100 mg Granulat: Stand Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020337>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
52. Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD). Fachinformation ISENTRESS 100 mg Kautabletten, ISENTRESS 25 mg Kautabletten: Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014420>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
53. Roche Registration GmbH. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003617>. Zugriffsdatum: 29.06.2022.
54. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Celsentri 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021638>. Zugriffsdatum: 01.04.2023.
55. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/ 150 mg/300 mg: Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/010596>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
56. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Kivexa 600 mg/300 mg Filmtabletten: Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008738>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.

57. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Combivir 150 mg/300 mg Filmtabletten: Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/002364>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
58. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023.
59. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand: Februar 2023.
60. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). PENTA HIV first and second line antiretroviral treatment guidelines 2019. Verfügbar unter: <https://penta-id.org/news/guidelines/penta-hiv-1st-and-2nd-line-antiretroviral-treatment-guidelines-2019/>. Zugriffsdatum: 07.04.2021.
61. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Ending the neglect of paediatric HIV. 2019. Verfügbar unter: https://dndi.org/wp-content/uploads/2019/11/DNDi_PaediatricHIV_2019.pdf. Zugriffsdatum: 07.07.2022.
62. Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Pediatric HIV: Symptoms, transmission, and current treatments for paediatric HIV. 2022. Verfügbar unter: <https://dndi.org/diseases/paediatric-hiv/facts/>. Zugriffsdatum: 10.01.2023.
63. Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, McCurdy L, Song I, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS (London, England)*. 2011;25(14):1737–45.
64. Wainberg MA, Han Y-S, Mesplède T. Might dolutegravir be part of a functional cure for HIV? *Canadian Journal of Microbiology*. 2016;62(5):375–82.
65. Osman N, Mesplède T, Quashie PK, Oliveira M, Zanichelli V, Wainberg MA. Dolutegravir maintains a durable effect against HIV replication in tissue culture even after drug washout. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015;70(10):2810-5.
66. Hightower KE, Wang R, Deanda F, Johns BA, Weaver K, Shen Y, et al. Dolutegravir (S/GSK1349572) exhibits significantly slower dissociation than raltegravir and elvitegravir from wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-1 integrase-DNA complexes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(10):4552–9.
67. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Abacavir/Lamivudin ratiopharm 600 mg/300 mg Filmtabletten. Stand: März 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021053>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
68. Cruciani M, Malena M. Combination dolutegravir-abacavir-lamivudine in the management of HIV/AIDS: clinical utility and patient considerations. *Patient Preference Adherence*. 2015;9:299-310.
69. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1–positive adults. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2013;63(4):449-55.
70. 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.

71. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *The Lancet*. 2013;382(9893):700–8.
72. 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-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2015;70(5):515–9.
73. 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. *The New England journal of medicine*. 2013;369(19):1807–18.
74. 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-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *The Lancet*. 2014;383(9936):2222–31.
75. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *Journal of the International AIDS Society*. 2014;17(4 Suppl 3):19490.
76. 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-e46.
77. Lopes S, O'Day K, Meyer K, van Stiphout J, Puneekar 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. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2020;29(3):270–8.
78. 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.
79. 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.
80. 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 (London, England)*. 2013;27(11):1771–8.
81. Weller S, Chen S, Borland J, Savina P, Wynne B, Piscitelli SC. Bioequivalence of a Dolutegravir, Abacavir, and Lamivudine Fixed-Dose Combination Tablet and the Effect of Food. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2014;66(4):393-8.
82. Chaudhary S, Nair AB, Shah J, Gorain B, Jacob S, Shah H, et al. Enhanced Solubility and Bioavailability of Dolutegravir by Solid Dispersion Method: In Vitro and In Vivo

- Evaluation-a Potential Approach for HIV Therapy. AAPS PharmSciTech. 2021;22(3):127.
83. Ruel TD, Acosta EP, Liu JP, Gray KP, George K, Montañez N, et al. Pharmacokinetics, safety, tolerability, and antiviral activity of dolutegravir dispersible tablets in infants and children with HIV-1 (IMPAACT P1093): results of an open-label, phase 1-2 trial. *The lancet HIV*. 2022;9(5):e332-e40.
84. Waalewijn H, Chan MK, Bollen PDJ, Mujuru HA, Makumbi S, Kekitiinwa AR, et al. Dolutegravir dosing for children with HIV weighing less than 20 kg: pharmacokinetic and safety substudies nested in the open-label, multicentre, randomised, non-inferiority ODYSSEY trial. *The lancet HIV*. 2022;9(5):e341-e52.
85. ViiV Healthcare. Clinical Study Report IMPAACT 2019: Phase I/II Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Abacavir/Dolutegravir/Lamivudine Dispersible and Immediate Release Tablets in HIV-1-Infected Children Less than 12 Years of Age. 2022.
86. 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 (London, England)*. 2021;35(12):2043–5.
87. World Health Organization (WHO), UNITAID. Toolkit for research and development of paediatric antiretroviral drugs and formulations. 2018. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241514361>. Zugriffsdatum: 28.04.2022.
88. an der Heiden M, Marcus U, Kollan C, Schmidt D, Koppe U, Gunsenheimer-Bartmeyer B, et al. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen im Jahr 2021 und der Gesamtzahl von Menschen, die Ende 2021 mit HIV in Deutschland leben. *Epidemiologisches Bulletin*. 2022;47:3–18.
89. Robert Koch-Institut (RKI). Abfrageparameter SurvStat@RKI 2.0. Verfügbar unter: <https://survstat.rki.de>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
90. 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. 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=. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
91. Statistisches Bundesamt (Destatis). DESTATIS, GENESIS-Online Datenbank, 23211-0003: Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen, Altersgruppen. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
92. Esser S, Van Lunzen J, Baudewig M, Thiele B, Mösmang M, Banik N, et al. Phenotype Frequency of HLA-B*5701 in HIV-Infected Patients in Germany. 9. Kongress für Infektions- und Tropenerkrankungen (KIT), 27.02. – 01.03.2008, Innsbruck, Poster P 219. 2008.
93. Orkin C, Wang J, Bergin C, Molina JM, Lazzarin A, Cavassini M, et al. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(5):307-14.
94. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung, Kennzahlen und Faustformeln, Stand Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis

tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf. Zugriffsdatum:
05.01.2023.

95. Statistisches Bundesamt (Destatis). DESTATIS, GENESIS-Online Datenbank; 12411-0001, Bevölkerung: Deutschland, Stichtag 31.12.2021. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
96. ViiV Healthcare GmbH. Berechnung der Zielpopulation Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq). 2023.

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 3-14 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 3-14: 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/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq)	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Backbone (2 NRTI)				
Abacavir + Lamivudin	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
Abacavir + Emtricitabin	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	Kontinuierlich, Dosierung 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)
Tenofovir-disoproxil + Lamivudin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
Tenofovir-disoproxil + Emtricitabin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
Zidovudin + Lamivudin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
Zidovudin + Emtricitabin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
Dritte Substanz				
Atazanavir + Ritonavir	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
Darunavir + Ritonavir ¹	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahre Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung 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)
Dolutegravir	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
Efavirenz	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
Enfuvirtid ²	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
Etravirin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
Fosamprenavir + Ritonavir ³	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
Lopinavir + Ritonavir	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht (oder der Körperoberfläche)	365	1
Maraviroc	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
Nevirapin	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht (oder 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)
Raltegravir	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365	1
¹ ab 3 Jahren und 15 kg Körpergewicht ² ab 6 Jahren und 11 kg Körpergewicht ³ ab 6 Jahren und 25 kg Körpergewicht				
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; NRTI: Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor				
<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 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Behandlung einer HIV-Infektion erfordert eine lebenslange und ununterbrochene Therapie (1-3). Entsprechend ist eine tägliche Behandlung mit antiretroviralen Arzneimitteln im Rahmen einer ART indiziert.

Ein ART-Regime besteht in der Regel aus einer Sockeltherapie mit zwei NRTI (Backbone) in Kombination mit einer dritten Substanz aus einer anderen Wirkstoffklasse; ggf. ist zusätzlich die Gabe eines pharmakologischen Wirkverstärkers („Booster“) nötig (siehe Abschnitt 3.2.1). Das zu bewertende Arzneimittel Triumeq ist eine Fixkombination mit den Wirkstoffen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin und wird als STR eingesetzt. Seit kurzem sind für Kinder ab 2 Jahren und 14 kg Körpergewicht mit Biktarvy und Genvoya zwei weitere STR zugelassen, ansonsten müssen im vorliegenden Anwendungsgebiet (Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren) im Rahmen einer ART die antiretroviralen Arzneimittel als Kombinationstherapie aus mehreren Präparaten verabreicht werden (1-3).

Zu bewertendes Arzneimittel Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)

Die Fixkombination Triumeq ist ein STR zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ab 14 kg mit HIV-Infektion (4, 5). Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Indikationserweiterung von Triumeq auf Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren.

In diesem Anwendungsgebiet ist Triumeq in zwei Darreichungsformen verfügbar: als Filmtabletten sowie in der kindgerechten Formulierung als Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (4, 5).

Triumeq Filmtabletten (Wirkstärke 50 mg Dolutegravir/ 600 mg Abacavir/ 300 mg Lamivudin) sind zugelassen ab 25 kg Körpergewicht. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich mit einer Tablette einmal täglich. Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Wirkstärke 5 mg/ 60 mg/ 30 mg) sind zugelassen ab 14 kg bis < 25 kg Körpergewicht und werden abhängig vom Körpergewicht dosiert (14 bis < 20 kg: 5 Tabletten einmal täglich, 20 bis < 25 kg: 6 Tabletten einmal täglich; die Tabletten werden vor der Einnahme in Wasser dispergiert). Die möglichen Dosismodifikationen, die bei gleichzeitiger Anwendung bestimmter starker Enzym-Induktoren wie Rifampicin empfohlen werden, sind nicht der Regelfall bei der Behandlung mit Triumeq und sind daher im Folgenden nicht dargestellt (4, 5).

Die Angaben in Tabelle 3-14 sind den Fachinformationen von Triumeq entnommen (4, 5).

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Gemäß Festsetzung der zVT sind je nach Teilpopulation verschiedene antiretrovirale Wirkstoffe relevant:

- Teilpopulation a (Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren): Die zVT ist eine ART bestehend aus den NRTI Abacavir und Lamivudin oder Abacavir und Emtricitabin als Backbone in Kombination mit Lopinavir (geboostert mit Ritonavir), Raltegravir, Nevirapin, Atazanavir (geboostert mit Ritonavir) oder Darunavir (geboostert mit Ritonavir). Diese Kombinationen sind für die Teilpopulation a nicht als STR verfügbar.
- Teilpopulation b (Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren): Die zVT ist eine ART bestehend aus den NRTI Abacavir und Lamivudin oder Abacavir und Emtricitabin als Backbone in Kombination mit Atazanavir (geboostert mit Ritonavir) oder Darunavir (geboostert mit Ritonavir). Diese Kombinationen sind für die Teilpopulation b nicht als STR verfügbar.
- Teilpopulation c (Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren): 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 für eine ART infrage:
 - Als Backbone (2 NRTI): Abacavir, Tenofoviridisoproxil oder Zidovudin in Kombination mit Lamivudin oder Emtricitabin

- Als dritte Substanz: Atazanavir (geboostert mit Ritonavir), Darunavir (geboostert mit Ritonavir), Efavirenz, Enfuvirtid, Etravirin, Fosamprenavir (geboostert mit Ritonavir), Lopinavir (geboostert mit Ritonavir), Maraviroc, Nevirapin und 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 (6). Tipranavir kommt daher für Teilpopulation c nicht infrage.
- Als STR: Bictegravir/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Biktarvy) und Elvitegravir/ Cobicistat/ Emtricitabin/ Tenofoviralfenamid (Genvoya). Die Wirkstoffe Bictegravir und Elvitegravir sind nicht als Einzelpräparat verfügbar. Bikarvy und Genvoya wurden kürzlich im Rahmen einer Indikationserweiterung für Kinder ab 2 Jahren und 14 kg Körpergewicht zugelassen, sind aber mit Stand 01.01.2023 in Deutschland nur als Filmtabletten in der auch für Erwachsene vorgesehenen Wirkstärke verfügbar. Diese kommen gemäß Fachinformation für Kinder mit einem Körpergewicht von < 25 kg nicht infrage (7, 8). Aus diesem Grund können die Jahrestherapiekosten für Biktarvy und Genvoya in der Teilpopulation c (therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren) nicht adäquat dargestellt werden, sodass im gesamten Abschnitt 3.3 auf eine Darstellung von Biktarvy und Genvoya verzichtet wird.

Die Angaben in Tabelle 3-14 sind den jeweiligen Fachinformationen entnommen, es wurden alle verfügbaren Darreichungsformen berücksichtigt, die für das vorliegende Anwendungsgebiet (Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren) relevant sind (9-47).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq)	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	Kontinuierlich, Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Backbone (2 NRTI)			
Abacavir + Lamivudin	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
Abacavir + Emtricitabin	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
Tenofoviridisoproxil + Lamivudin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
Tenofoviridisoproxil + Emtricitabin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
Zidovudin + Lamivudin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung 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)
Zidovudin + Emtricitabin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
Dritte Substanz			
Atazanavir + Ritonavir	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
Darunavir + Ritonavir ¹	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
Dolutegravir	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
Efavirenz	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
Enfuvirtid ²	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
Etravirin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
Fosamprenavir + Ritonavir ³	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
Lopinavir + Ritonavir	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht (oder der Körperoberfläche)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient*in pro Jahr (ggf. Spanne)
Maraviroc	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
Nevirapin	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht (oder der Körperoberfläche)	365
Raltegravir	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	Kontinuierlich, Dosierung abhängig vom Körpergewicht	365
¹ ab 3 Jahren und 15 kg Körpergewicht ² ab 6 Jahren und 11 kg Körpergewicht ³ ab 6 Jahren und 25 kg Körpergewicht			
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; NRTI: Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor			
<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 3-16 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 3-16: Jahresverbrauch pro Patient*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation a (Therapienaive Kinder ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren)

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/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq) ¹	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	365	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 5 Tabletten einmal täglich = 25 mg Dolutegravir/ 300 mg Abacavir/ 150 mg Lamivudin <u>Obere Grenze (20,8 kg):</u> 6 Tabletten einmal täglich = 30 mg Dolutegravir/ 360 mg Abacavir/ 180 mg Lamivudin	Dolutegravir: (25 – 30 mg) × 365 = 9,125 – 10,95 g Abacavir: (300 – 360 mg) × 365 = 109,5 – 131,4 g Lamivudin: (150 – 180 mg) × 365 = 54,75 – 65,7 g
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Backbone (2 NRTI)				
Abacavir + Lamivudin	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	365	Abacavir, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg)</u> 112 mg zweimal täglich oder 224 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (20,8 kg):</u> 166,4 mg zweimal täglich oder 332,8 mg einmal täglich + Lamivudin, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 70 mg zweimal täglich oder 140 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (20,8 kg):</u> 104 mg zweimal täglich oder 208 mg einmal täglich	Abacavir: (224 – 332,8 mg) × 365 = 81,76 – 121,472 g Lamivudin: (140 – 208 mg) × 365 = 51,1 – 75,92 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)
			<p>Abacavir, Filmtabletten <u>Untere Grenze (14 kg)</u> 150 mg zweimal täglich oder 300 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (20,8 kg):</u> 450 mg pro Tag (einmal täglich 450 mg oder 150 mg morgens + 300 mg abends) + Lamivudin, Filmtabletten <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 75 mg zweimal täglich oder 150 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (20,8 kg):</u> 225 mg pro Tag (einmal täglich 225 mg oder 75 mg morgens + 150 mg abends)</p>	<p>Abacavir: $(300 - 450 \text{ mg}) \times 365 = 109,5 - 164,25 \text{ g}$ Lamivudin: $(150 - 225 \text{ mg}) \times 365 = 54,75 - 82,125 \text{ g}$</p>
Abacavir + Emtricitabin	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	365	<p>Abacavir, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg)</u> 112 mg zweimal täglich oder 224 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (20,8 kg):</u> 166,4 mg zweimal täglich oder 332,8 mg einmal täglich + Emtricitabin, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 84 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (20,8 kg):</u> 124,8 mg einmal täglich</p>	<p>Abacavir: $(224 - 332,8 \text{ mg}) \times 365 = 81,76 - 121,472 \text{ g}$ Emtricitabin: $(84 - 124,8 \text{ mg}) \times 365 = 30,66 - 45,552 \text{ g}$</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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dritte Substanz				
Atazanavir + Ritonavir	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	365	Atazanavir, Pulver zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 200 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (20,8 kg):</u> 250 mg einmal täglich + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 80 mg einmal täglich	Atazanavir: $(200 - 250 \text{ mg}) \times 365 = 73 - 91,25 \text{ g}$ Ritonavir: $80 \times 365 = 29,2 \text{ g}$
Darunavir + Ritonavir ²	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	365	Darunavir, Suspension zum Einnehmen 600 mg einmal täglich + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 100 mg einmal täglich	Darunavir: $600 \text{ mg} \times 365 = 219 \text{ g}$ Ritonavir: $100 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g}$
			Darunavir, Filmtabletten 600 mg einmal täglich + Ritonavir, Filmtabletten 100 mg einmal täglich	Darunavir: $600 \text{ mg} \times 365 = 219 \text{ g}$ Ritonavir: $100 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g}$
Lopinavir + Ritonavir ³	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	365	Lopinavir/Ritonavir, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 168 mg Lopinavir/ 42 mg Ritonavir zweimal täglich <u>Obere Grenze (20,8 kg):</u> 208 mg Lopinavir/ 52 mg Ritonavir zweimal täglich	Lopinavir: $(168 - 208 \text{ mg}) \times 2 \times 365 = 122,64 - 151,84 \text{ g}$ Ritonavir: $(42 - 52 \text{ mg}) \times 2 \times 365 = 30,66 - 37,96 \text{ g}$
			Lopinavir/Ritonavir, Filmtabletten⁶ 200 mg Lopinavir/ 50 mg Ritonavir zweimal täglich	Lopinavir: $200 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 146 \text{ g}$ Ritonavir: $50 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 36,5 \text{ g}$

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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Nevirapin ⁴	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	365	Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 98 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (20,8 kg):</u> 145,6 mg zweimal täglich	$(98 - 145,6 \text{ mg}) \times 2 \times 365 = 71,54 - 106,288 \text{ g}$
Raltegravir ⁵	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	365	Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 100 mg zweimal täglich	$100 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 73 \text{ g}$
			Kautabletten <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 100 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (20,8 kg):</u> 150 mg zweimal täglich	$(100 - 150 \text{ mg}) \times 2 \times 365 = 73 - 109,5 \text{ g}$
<p>¹ Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind für Kinder ab 14 bis < 25 kg zugelassen. Für Patient*innen ab 25 kg steht die Formulierung als Filmtablette zur Verfügung (für Teilpopulation a nicht relevant).</p> <p>² ab 3 Jahren und 15 kg Körpergewicht</p> <p>³ nur als Fixkombination verfügbar</p> <p>⁴ Die Behandlung mit Nevirapin beginnt mit einer 14-tägigen Einleitungsphase mit reduzierter Dosis. Da es sich bei der HIV-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>⁵ Das Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist geeignet für Kinder ab 4 Wochen mit einem Gewicht von 3 bis 20 kg. Für Kinder mit einem Körpergewicht ab 11 kg bis 25 kg steht die Formulierung als Kautabletten zur Verfügung, ab einem Körpergewicht von 25 kg die Formulierung als Filmtabletten (für Teilpopulation a nicht relevant).</p> <p>⁶ ab 15 kg Körpergewicht</p>				
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; NRTI: Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor				

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation b (Therapienaive Kinder im Alter von 6 bis < 12 Jahren)

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/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq) ¹	Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	365	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (23,6 kg):</u> 6 Tabletten einmal täglich = 30 mg Dolutegravir/ 360 mg Abacavir/ 180 mg Lamivudin	Dolutegravir: 30 mg × 365 = 10,95 g Abacavir: 360 mg × 365 = 131,4 g Lamivudin: 180 mg × 365 = 65,7 g
			Filmtabletten <u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 1 Tablette einmal täglich = 50 mg Dolutegravir/ 600 mg Abacavir/ 300 mg Lamivudin	Dolutegravir: 50 mg × 365 = 18,25 g Abacavir: 600 mg × 365 = 219 g Lamivudin: 300 mg × 365 = 109,5 g
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Backbone (2 NRTI)				
Abacavir + Lamivudin	Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	365	Abacavir, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (23,6 kg)</u> 8 mg/kg zweimal täglich oder 16 mg/kg einmal täglich → 188,8 mg zweimal täglich oder 377,6 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 300 mg zweimal täglich oder 600 mg einmal täglich + Lamivudin, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (23,6 kg):</u> 5 mg/kg zweimal täglich oder 10 mg/kg einmal täglich → 118 mg zweimal täglich oder 236 mg einmal täglich	Abacavir: (377,6 – 600 mg) × 365 = 137,824 – 219 g Lamivudin: (236 – 300 mg) × 365 = 86,14 – 109,5 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)
			<p><u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 150 mg zweimal täglich oder 300 mg einmal täglich</p> <p>Abacavir, Filmtabletten <u>Untere Grenze (23,6 kg)</u> 450 mg pro Tag (einmal täglich 450 mg oder 150 mg morgens + 300 mg abends)</p> <p><u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 300 mg zweimal täglich oder 600 mg einmal täglich +</p> <p>Lamivudin, Filmtabletten <u>Untere Grenze (23,6 kg):</u> 225 mg pro Tag (einmal täglich 225 mg oder 75 mg morgens + 150 mg abends)</p> <p><u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 150 mg zweimal täglich oder 300 mg einmal täglich</p>	<p>Abacavir: (450 – 600 mg) × 365 = 164,25 – 219 g Lamivudin: (225 – 300 mg) × 365 = 82,125 – 109,5 g</p>
			<p>Abacavir/Lamivudin (Fixkombination), Filmtabletten <u>Ab 25 kg:</u> 1 Tablette einmal täglich = 600 mg Abacavir/ 300 mg Lamivudin</p>	<p>Abacavir: 600 mg × 365 = 219 g Lamivudin: 300 mg × 365 = 109,5 g</p>
Abacavir + Emtricitabin	Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	365	<p>Abacavir, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (23,6 kg)</u> 8 mg/kg zweimal täglich oder 16 mg/kg einmal täglich → 188,8 mg zweimal täglich oder 377,6 mg einmal täglich</p> <p><u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 300 mg zweimal täglich</p>	<p>Abacavir: (377,6 – 600 mg) × 365 = 137,824 – 219 g Emtricitabin: (141,6 – 240 mg) × 365 = 51,684 – 87,6 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			oder 600 mg einmal täglich + Emtricitabin, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (23,6 kg):</u> 6 mg/kg einmal täglich → 141,6 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 240 mg einmal täglich	
			Abacavir, Filmtabletten <u>ab 33 kg (Untergrenze für Emtricitabin Hartkapseln):</u> 300 mg zweimal täglich oder 600 mg einmal täglich + Emtricitabin, Hartkapseln <u>ab 33 kg:</u> 200 mg einmal täglich	Abacavir: 600 mg × 365 = 219 g Emtricitabin: 200 mg × 365 = 73 g
Dritte Substanz				
Atazanavir + Ritonavir	Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	365	Atazanavir, Pulver zum Einnehmen <u>Untere Grenze (23,6 kg):</u> 250 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 35 kg):</u> 300 mg einmal täglich + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (23,6 kg):</u> 80 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 35 kg):</u> 100 mg einmal täglich	Atazanavir: (250 – 300 mg) × 365 = 91,25 – 109,5 g Ritonavir: (80 – 100 mg) × 365 = 29,2 – 36,5 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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Atazanavir, Hartkapseln <u>Untere Grenze (23,6 kg):</u> 200 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 35 kg):</u> 300 mg einmal täglich + Ritonavir, Filmtabletten 100 mg einmal täglich	Atazanavir: $(200 - 300 \text{ mg}) \times 365 = 73 - 109,5 \text{ g}$ Ritonavir: $100 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g}$
Darunavir + Ritonavir	Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	365	Darunavir, Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (23,6 kg):</u> 600 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 800 mg einmal täglich + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 100 mg einmal täglich Darunavir, Filmtabletten <u>Untere Grenze (23,6 kg):</u> 600 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 800 mg einmal täglich + Ritonavir, Filmtabletten 100 mg einmal täglich	Darunavir: $600 - 800 \text{ mg} \times 365 = 219 - 292 \text{ g}$ Ritonavir: $100 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g}$ Darunavir: $600 - 800 \text{ mg} \times 365 = 219 - 292 \text{ g}$ Ritonavir: $100 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g}$
¹ Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind für Kinder ab 14 bis < 25 kg zugelassen, die Formulierung als Filmtabletten ab 25 kg ² ab 6 Jahren und 25 kg Körpergewicht				
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; NRTI: Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor				

Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient*in (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) – Teilpopulation c (Therapieerfahrene Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren)

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/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq) ¹	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 5 Tabletten einmal täglich = 25 mg Dolutegravir/ 300 mg Abacavir/ 150 mg Lamivudin	Dolutegravir: $25 \times 365 = 9,125$ Abacavir: $300 \times 365 = 109,5$ Lamivudin: $150 \times 365 = 54,75$
			Filmtabletten <u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 1 Tablette einmal täglich = 50 mg Dolutegravir/ 600 mg Abacavir/ 300 mg Lamivudin	Dolutegravir: $50 \text{ mg} \times 365 = 18,25 \text{ g}$ Abacavir: $600 \text{ mg} \times 365 = 219 \text{ g}$ Lamivudin: $300 \text{ mg} \times 365 = 109,5 \text{ g}$
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Backbone (2 NRTI)				
Abacavir + Lamivudin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Abacavir, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg)</u> 8 mg/kg zweimal täglich oder 16 mg/kg einmal täglich → 112 mg zweimal täglich oder 224 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 300 mg zweimal täglich oder 600 mg einmal täglich + Lamivudin, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 5 mg/kg zweimal täglich oder 10 mg/kg einmal täglich → 70 mg zweimal	Abacavir: $(224 - 600 \text{ mg}) \times 365 = 81,76 - 219 \text{ g}$ Lamivudin: $(140 - 300 \text{ mg}) \times 365 = 51,1 - 109,5 \text{ g}$

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)
			täglich oder 140 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 150 mg zweimal täglich oder 300 mg einmal täglich	
			Abacavir, Filmtabletten <u>Untere Grenze (14 kg)</u> 150 mg zweimal täglich oder 300 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 300 mg zweimal täglich oder 600 mg einmal täglich + Lamivudin, Filmtabletten <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 75 mg zweimal täglich oder 150 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 150 mg zweimal täglich oder 300 mg einmal täglich	Abacavir: $(300 - 600 \text{ mg}) \times 365 = 109,5 - 219 \text{ g}$ Lamivudin: $(150 - 300 \text{ mg}) \times 365 = 54,75 - 109,5 \text{ g}$
			Abacavir/Lamivudin (Fixkombination), Filmtabletten <u>Ab 25 kg:</u> 1 Tablette einmal täglich = 600 mg Abacavir/ 300 mg Lamivudin	Abacavir: $600 \text{ mg} \times 365 = 219 \text{ g}$ Lamivudin: $300 \text{ mg} \times 365 = 109,5 \text{ g}$
Abacavir + Emtricitabin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Abacavir, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg)</u> 8 mg/kg zweimal täglich oder 16 mg/kg einmal täglich → 112 mg zweimal täglich oder 224 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 300 mg zweimal täglich	Abacavir: $(224 - 600 \text{ mg}) \times 365 = 81,76 - 219 \text{ g}$ Emtricitabin: $(84 - 240 \text{ mg}) \times 365 = 30,66 - 87,6 \text{ g}$

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)
			oder 600 mg einmal täglich + Emtricitabin, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 6 mg/kg einmal täglich → 84 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 240 mg einmal täglich	
	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Tenofoviridisoproxil, Granulat <u>Untere Grenze (14 kg)</u> 6,5 mg/kg einmal täglich → 91 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 35 kg):</u> 245 mg einmal täglich + Lamivudin, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 5 mg/kg zweimal täglich oder 10 mg/kg einmal täglich → 70 mg zweimal täglich oder 140 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 150 mg zweimal täglich oder 300 mg einmal täglich	Abacavir: 600 mg × 365 = 219 g Emtricitabin: 200 mg × 365 = 73 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)
			<p>Tenofovirdisoproxil, Filmtabletten</p> <p><u>Untere Grenze (ab 17 kg)</u> 123 mg einmal täglich</p> <p><u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 245 mg einmal täglich</p> <p>+</p> <p>Lamivudin, Filmtabletten</p> <p><u>Untere Grenze (17 kg):</u> 75 mg zweimal täglich oder 150 mg einmal täglich</p> <p><u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 150 mg zweimal täglich oder 300 mg einmal täglich</p>	<p>Tenofovirdisoproxil: $(123 - 245 \text{ mg}) \times 365 = 44,895 - 89,425 \text{ g}$</p> <p>Lamivudin: $(150 - 300 \text{ mg}) \times 365 = 54,75 - 109,5 \text{ g}$</p>
Tenofovirdisoproxil + Emtricitabin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	<p>Tenofovirdisoproxil, Granulat</p> <p><u>Untere Grenze (14 kg)</u> 6,5 mg/kg einmal täglich → 91 mg einmal täglich</p> <p><u>Obere Grenze (ab 35 kg):</u> 245 mg einmal täglich</p> <p>+</p> <p>Emtricitabin, Lösung zum Einnehmen</p> <p><u>Untere Grenze (14 kg):</u> 6 mg/kg einmal täglich → 84 mg einmal täglich</p> <p><u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 240 mg einmal täglich</p>	<p>Tenofovirdisoproxil: $(91 - 245 \text{ mg}) \times 365 = 33,215 - 89,425 \text{ g}$</p> <p>Emtricitabin: $(84 - 240 \text{ mg}) \times 365 = 30,66 - 87,6 \text{ g}$</p>
			<p>Tenofovirdisoproxil, Filmtabletten</p> <p><u>ab 33 kg (Untergrenze für Emtricitabin Hartkapseln):</u> 245 mg einmal täglich</p> <p>+</p> <p>Emtricitabin, Hartkapseln</p> <p><u>ab 33 kg:</u> 200 mg einmal täglich</p>	<p>Tenofovirdisoproxil: $245 \text{ mg} \times 365 = 89,425 \text{ g}$</p> <p>Emtricitabin: $200 \text{ mg} \times 365 = 73 \text{ g}$</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 nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zidovudin + Lamivudin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Zidovudin, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg)</u> 9 mg/kg zweimal täglich → 126 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 30 kg):</u> 250 oder 300 mg zweimal täglich + Lamivudin, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 5 mg/kg zweimal täglich oder 10 mg/kg einmal täglich → 70 mg zweimal täglich oder 140 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 150 mg zweimal täglich oder 300 mg einmal täglich	Zidovudin: (126 – 300 mg) × 2 × 365 = 91,98 – 219 g Lamivudin: (70 – 150 mg) × 2 × 365 = 51,1 – 109,5 g
			Zidovudin, Hartkapseln <u>Untere Grenze (14 kg)</u> 300 mg pro Tag (1× 100 mg am Morgen und 2 × 100 mg am Abend) <u>Obere Grenze (ab 30 kg):</u> 250 mg zweimal täglich + Lamivudin, Filmtabletten <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 75 mg zweimal täglich oder 150 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 150 mg zweimal täglich oder 300 mg einmal täglich	Zidovudin: (300 – 500 mg) × 365 = 109,5 – 182,5 g Lamivudin: (150 – 300 mg) × 365 = 54,75 – 109,5 g
			Lamivudin/Zidovudin (Fixkombination), Filmtabletten	Lamivudin: (75 – 150 mg) × 2 × 365 = 54,75 – 109,5 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>Untere Grenze (14 kg):</u> ½ Tablette zweimal täglich = 75 mg Lamivudin/ 150 mg Zidovudin zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 30 kg):</u> 1 Tablette zweimal täglich = 150 mg Lamivudin/ 300 mg Zidovudin zweimal täglich	Zidovudin: (150 – 300 mg) × 2 × 365 = 109,5 – 219 g
Zidovudin + Emtricitabin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Zidovudin, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg)</u> 9 mg/kg zweimal täglich → 126 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 30 kg):</u> 250 oder 300 mg zweimal täglich + Emtricitabin, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 6 mg/kg einmal täglich → 84 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 240 mg einmal täglich	Zidovudin: (126 – 300 mg) × 2 × 365 = 91,98 – 219 g Emtricitabin: (84 – 240 mg) × 365 = 30,66 – 87,6 g
			Zidovudin, Hartkapseln <u>ab 33 kg (Untergrenze für Emtricitabin Hartkapseln):</u> 250 mg zweimal täglich + Emtricitabin, Hartkapseln <u>ab 33 kg:</u> 200 mg einmal täglich	Zidovudin: 250 mg × 2 × 365 = 182,5 g Emtricitabin: 200 mg × 365 = 73 g
Dritte Substanz				
Atazanavir + Ritonavir	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab	365	Atazanavir, Pulver zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 200 mg einmal täglich	Atazanavir: (200 – 300 mg) × 365 = 73 – 109,5 g Ritonavir: (80 – 100 mg) × 365 = 29,2 – 36,5 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)
	14 kg im Alter von < 12 Jahren		<u>Obere Grenze (ab 35 kg):</u> 300 mg einmal täglich + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 80 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 35 kg):</u> 100 mg einmal täglich	
Darunavir + Ritonavir ²	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Anwendung einmal täglich Darunavir, Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (15 kg):</u> 600 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 800 mg einmal täglich + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 100 mg einmal täglich	Atazanavir: $(200 - 300 \text{ mg}) \times 365 = 73 - 109,5 \text{ g}$ Ritonavir: $100 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g}$ Darunavir: $600 - 800 \text{ mg} \times 365 = 219 - 292 \text{ g}$ Ritonavir: $100 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g}$

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)
			Darunavir, Filmtabletten <u>Untere Grenze (15 kg)</u> 600 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 800 mg einmal täglich + Ritonavir, Filmtabletten 100 mg einmal täglich	Darunavir: $600 - 800 \text{ mg} \times 365 = 219 - 292 \text{ g}$ Ritonavir: $100 \text{ mg} \times 365 = 36,5 \text{ g}$
			Anwendung zweimal täglich	
			Darunavir, Suspension zum Einnehmen – <u>Untere Grenze (15 kg):</u> 380 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 600 mg zweimal täglich + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (15 kg):</u> 50 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 100 mg zweimal täglich	Darunavir: $(380 - 600 \text{ mg}) \times 2 \times 365 = 277,4 - 438 \text{ g}$ Ritonavir: $(50 - 100 \text{ mg}) \times 2 \times 365 = 36,5 - 73 \text{ g}$
			Darunavir, Filmtabletten <u>Untere Grenze (15 kg)</u> 375 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 600 mg zweimal täglich + Ritonavir, Filmtabletten <u>Untere Grenze (15 kg)</u> 50 mg zweimal täglich ⁹ <u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 100 mg zweimal täglich	Darunavir: $(375 - 600 \text{ mg}) \times 2 \times 365 = 273,75 - 438 \text{ g}$ Ritonavir: $(50 - 100 \text{ mg}) \times 2 \times 365 = 36,5 - 73 \text{ g}$

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)
Dolutegravir	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Anwendung einmal täglich	
			Dolutegravir, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 25 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 20 kg):</u> 30 mg einmal täglich	$(25 - 30 \text{ mg}) \times 365 = 9,125 - 10,95 \text{ g}$
			Dolutegravir, Filmtabletten <u>Untere Grenze (14 kg)</u> 40 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 20 kg):</u> 50 mg einmal täglich	$(40 - 50 \text{ mg}) \times 365 = 14,6 - 18,25 \text{ g}$
			Anwendung zweimal täglich	
			Dolutegravir, Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 15 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 20 kg):</u> 15 mg zweimal täglich	$15 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 10,95 \text{ g}$
			Dolutegravir, Filmtabletten <u>Untere Grenze (14 kg)</u> 20 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 20 kg):</u> 25 mg zweimal täglich	$(20 - 25 \text{ mg}) \times 2 \times 365 = 14,6 - 18,25 \text{ g}$
Efavirenz	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Hartkapseln <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 200 mg einmal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 600 mg einmal täglich	$(200 - 600 \text{ mg}) \times 365 = 73 - 219 \text{ g}$
			Filmtabletten <u>ab 40 kg:</u> 600 mg einmal täglich	$600 \text{ mg} \times 365 = 219 \text{ g}$

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)
Enfuvirtid ³	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	<u>Untere Grenze (14 kg):</u> 27 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (42,1 kg):</u> 81 mg zweimal täglich	$(27 - 81 \text{ mg}) \times 2 \times 365 = 19,71 - 59,13 \text{ g}$
Etravirin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	<u>Untere Grenze (14 kg):</u> 100 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 30 kg):</u> 200 mg zweimal täglich	$(100 - 200 \text{ mg}) \times 2 \times 365 = 73 - 146 \text{ g}$
Fosamprenavir + Ritonavir ⁴	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Fosamprenavir, Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (25 kg):</u> 18 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich → 450 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 39 kg):</u> 700 mg zweimal täglich + Ritonavir, Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (25 kg):</u> 3 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich → 75 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 39 kg):</u> 100 mg zweimal täglich	Fosamprenavir: $(450 - 700 \text{ mg}) \times 2 \times 365 = 328,5 - 511 \text{ g}$ Ritonavir: $(75 - 100 \text{ mg}) \times 2 \times 365 = 54,75 - 73 \text{ g}$
			Fosamprenavir, Filmtabletten <u>ab 39 kg</u> 700 mg zweimal täglich + Ritonavir, Filmtabletten 100 mg zweimal täglich	Fosamprenavir: $700 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 511 \text{ g}$ Ritonavir: $100 \text{ mg} \times 2 \times 365 = 54,75 - 73 \text{ g}$

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)
Lopinavir + Ritonavir ⁵	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Lopinavir/Ritonavir, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 168 mg Lopinavir/ 42 mg Ritonavir zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg):</u> 400 mg Lopinavir/ 100 mg Ritonavir zweimal täglich	Lopinavir: (168 – 400 mg) × 2 × 365 = 122,64 – 292 g Ritonavir: (42 – 100 mg) × 2 × 365 = 30,66 – 73 g
			Lopinavir/Ritonavir, Filmtabletten <u>Untere Grenze (15 kg):</u> 200 mg Lopinavir/ 50 mg Ritonavir zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 35 kg):</u> 400 mg Lopinavir/ 100 mg Ritonavir zweimal täglich	Lopinavir: (200 – 400 mg) × 2 × 365 = 146 – 292 g Ritonavir: (50 – 100 mg) × 2 × 365 = 36,5 – 73 g
Maraviroc	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Maraviroc, Lösung zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 50 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg)</u> 150 – 300 mg zweimal täglich (je nach Begleitmedikation)	(50 – 300 mg) × 2 × 365 = 36,5 – 219 g
			Maraviroc, Filmtabletten <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 50 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (ab 40 kg)</u> 150 – 300 mg zweimal täglich (je nach Begleitmedikation)	
Nevirapin ^{6,7}	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg, < 8 Jahre):</u> 7 mg/kg zweimal täglich → 98 mg zweimal täglich <u>Obere Grenze (42,1 kg, ≥ 8 Jahre):</u>	(98 – 168,4 mg) × 2 × 365 = 71,54 – 122,932 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)
			4 mg/kg zweimal täglich → 168,4 mg zweimal täglich	
			Retardtabletten 400 mg einmal täglich	400 mg × 365 = 146 g
Raltegravir ⁸	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	365	Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 100 mg zweimal täglich	100 mg × 2 × 365 = 73 g
			Kautabletten <u>Untere Grenze (14 kg):</u> 100 mg zweimal täglich	100 mg × 2 × 365 = 73 g
			Filmtabletten <u>Obere Grenze (ab 25 kg):</u> 400 mg zweimal täglich	400 mg × 2 × 365 = 292 g
<p>¹ Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind für Kinder ab 14 bis < 25 kg zugelassen, die Formulierung als Filmtabletten ab 25 kg</p> <p>² ab 3 Jahren und 15 kg Körpergewicht</p> <p>³ ab 6 Jahren und 11 kg Körpergewicht</p> <p>⁴ ab 6 Jahren und 25 kg Körpergewicht</p> <p>⁵ nur als Fixkombination verfügbar</p> <p>⁶ Die Behandlung mit Nevirapin beginnt mit einer 14-tägigen Einleitungsphase mit reduzierter Dosis. Da es sich bei der HIV-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 (48). Tabletten (Wirkstärke 200 mg) sind geeignet für größere Kinder und insbesondere Jugendliche unter 16 Jahren mit einem Körpergewicht über 50 kg oder einer Körperoberfläche über 1,25 m², die Formulierung als Tablette ist somit für Teilpopulation c nicht relevant (49).</p> <p>⁸ Als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ist geeignet für Kinder ab 4 Wochen mit einem Gewicht von 3 bis 20 kg. Für Kinder mit einem Körpergewicht ab 11 kg bis 25 kg steht die Formulierung als Kautabletten zur Verfügung, ab einem Körpergewicht von 25 kg die Formulierung als Filmtabletten.</p> <p>⁹ mit den verfügbaren Wirkstärken nicht realisierbar (stattdessen Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)</p>				
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; NRTI: Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben in den obenstehenden Tabellen (Tabelle 3-16 bis Tabelle 3-18) zum Jahresverbrauch wurden anhand der jeweiligen Fachinformationen ermittelt (4, 5, 9-47).

Die ART-Medikamente sind in der Regel in mehreren Darreichungsformen verfügbar. Berücksichtigt wurden jeweils für das zu bewertende Arzneimittel Triumeq und die Arzneimittel der zVT alle für die jeweilige Teilpopulation relevanten und verfügbaren Darreichungsformen. Die Komponenten der ART wurden einzeln aufgeführt, aufgeteilt nach Backbone (2 NRTI) und dritter Substanz aus einer anderen Wirkstoffklasse (ggf. in Kombination mit dem Booster Ritonavir). Dabei wird bei Kombinationstherapien 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.

Bei unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen je nach Körpergewicht wurden zur Bestimmung einer Unter- und Obergrenze des Verbrauchs die in Tabelle 3-19 dargestellten Körpermaße zugrunde gelegt. Für Teilpopulation a (Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren) und Teilpopulation c (Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren) wurde die Untergrenze des Verbrauchs für alle Arzneimittel ausgehend von einem Körpergewicht von 14 kg bestimmt, weil das zu bewertende Arzneimittel Triumeq unabhängig vom Alter ab 14 kg Körpergewicht angewendet werden kann (5). Für Arzneimittel der zVT, die bei einem Körpergewicht von 14 kg noch nicht eingesetzt werden können, wurde stattdessen das minimale Körpergewicht gemäß der jeweiligen Fachinformation herangezogen. Ansonsten wurde für die Unter- und Obergrenze des Verbrauchs jeweils das durchschnittliche Körpergewicht eines Kindes in Deutschland im entsprechenden Altersbereich zugrunde gelegt, das der Online-Datenbank des Informationssystems der Gesundheitsberichterstattung des Bundes entnommen wurde (50).

Tabelle 3-19: Durchschnittliches Körpergewicht zur Bestimmung der minimalen bzw. maximalen Dosierung für Arzneimittel, die nach Körpergewicht dosiert werden

Alter	Untere Grenze Körpergewicht	Obere Grenze Körpergewicht
Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	14 kg ¹	20,8 kg (5 bis < 6 Jahre) ²
Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	23,6 kg (6 bis < 7 Jahre) ²	42,1 kg (11 bis < 12 Jahre) ²

Alter	Untere Grenze Körpergewicht	Obere Grenze Körpergewicht
Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	14 kg ¹	42,1 kg (11 bis < 12 Jahre) ²
¹ Quelle: Fachinformation Triumeq (5)		
² Quelle: Durchschnittliche Körpermaße (50)		

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

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹
Zu bewertendes Arzneimittel		
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq)	TRIUMEQ 5 mg/ 60 mg/ 30 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen 90 Stück; PZN: 18245009; AVP = 504,37	482,87 [2,00; 19,50; 0; 0]
	TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten 90 Stück; PZN: 10391272; AVP = 2.925,76 €	2.806,76 € [2,00; 117,00; 0; 0]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Backbone-Substanzen (Backbone: 2 NRTI)		
Abacavir	ZIAGEN Lösung zum Einnehmen 240 ml; PZN: 240365; AVP = 126,09 €	109,56 € [2,00; 5,45; 9,08; 0]

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 ¹
	ZIAGEN 300 mg Filmtabletten 60 Stück; PZN: 240342; AVP = 485,84 €	419,66 € [2,00; 22,52; 37,54; 4,12]
Emtricitabin	EMTRIVA 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen 170 ml; PZN: 2349209; AVP = 92,69 €	82,96 € [2,00; 7,73; 0; 0]
	EMTRIVA 200 mg Hartkapseln Flasche 30 Stück; PZN: 2286012; AVP = 302,71 €	273,05 € [2,00; 27,66; 0; 0]
Lamivudin	EPIVIR 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen 240 ml; PZN: 7518473; AVP = 85,68 €	74,26 € [2,00; 3,53; 5,89; 0]
	LAMIVUDIN Teva Pharma B.V. 150 mg Ratio.Filmtabl. 80 Stück; PZN: 4703974; AVP = 308,48 €; Festbetrag (Stufe 1) = 319,52 €	317,52 € [2,00; 0; 0; 0]
Tenofoviridisoproxil	VIREAD 33 mg/g Granulat 60 g; PZN: 4704844; AVP = 150,84 €	135,59 € [2,00; 13,25; 0; 0]
	VIREAD 123 mg Filmtabletten 30 Stück; PZN: 4704815; AVP = 271,37 €	236,46 € [2,00; 12,34; 20,57; 0]
	VIREAD 245 mg Filmtabletten 30 Stück; PZN: 2089470; AVP = Festbetrag (Stufe 2) = 198,71 €	196,71 € [2,00; 0; 0; 0]
Zidovudin	RETROVIR 100 mg/10 ml Lsg.z.Einn.m.1 ml Dosierspr. 200 ml; PZN: 14257607; AVP = 63,82 €	55,17 € [2,00; 2,49; 4,16; 0]
	ZIDOVUDIN Aurobindo 100 mg Hartkapseln 100 Stück; PZN: 6559607; AVP = 190,19 €	179,70 € [2,00; 8,49; 0; 0]
	ZIDOVUDIN Aurobindo 250 mg Hartkapseln 40 Stück; PZN: 6559613; AVP = 184,24 €	174,03 € [2,00; 8,21; 0; 0]
<i>Fixkombinationen aus 2 NRTI</i>		
Abacavir/Lamivudin (Fixkombination)	ABACAVIR/Lamivudin ratio 600 mg/300 mg Filmtabl. 90 Stück; PZN: 1093110710931099; AVP = 200,13 €; Festbetrag (Stufe 3) = 200,19 €	183,25 € [2,00; 0; 14,94; 0]
Lamivudin/Zidovudin (Fixkombination)	LAMIVUDIN/Zidovudin HEXAL 150 mg/300 mg Filmtabl. 180 Stück; PZN: 2336566; AVP = Festbetrag (Stufe 1) = 1387,98 €	1.385,98 € [2,00; 0; 0; 0]

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 ¹
Dritte Substanzen		
Atazanavir + Ritonavir	REYATAZ 50 mg Pulver zum Einnehmen 30 Stück; PZN: 11303873; AVP = 163,91 €	147,42 € [2,00; 14,49; 0; 0]
	ATAZANAVIR beta 200 mg Hartkapseln 60 Stück; PZN: 14330994; AVP = 506,04 €	480,56 € [2,00; 23,48; 0; 0]
	ATAZANAVIR beta 300 mg Hartkapseln 60 Stück; PZN: 14331019; AVP = 800,22 €	760,78 € [2,00; 37,44; 0; 0]
	NORVIR 100 mg Pulver z.Herstell.e.Susp.z.Einn. 30 Stück; PZN: 11278158; AVP = 64,97 €	56,17 € [2,00; 2,55; 4,25; 0]
	RITONAVIR Mylan 100 mg Filmtabletten 90 Stück; PZN: 13880764; AVP = 111,55 €	104,79 € [2,00; 4,76; 0; 0]
Darunavir + Ritonavir	PREZISTA 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen 200 ml; PZN: 9915103; AVP = 774,59 €	700,14 € [2,00; 72,45; 0; 0]
	PREZISTA 75 mg Filmtabletten 480 Stück; PZN 2918647; AVP = 1.384,92 €	1.252,54 € [2,00; 130,38; 0; 0]
	DARUNAVIR HEXAL 600 mg Filmtabletten 180 Stück; PZN: 14242675; AVP = Festbetrag (Stufe 1) = 1.595,93 €	1.593,93 € [2,00; 0; 0; 0]
	PREZISTA 800 mg Filmtabletten 90 Stück; PZN: 4826470; AVP = Festbetrag (Stufe 1) = 1.020,02 €	1.018,02 € [2,00; 0; 0; 0]
	NORVIR 100 mg Pulver z.Herstell.e.Susp.z.Einn. 30 Stück; PZN: 11278158; AVP = 64,97 €	56,17 € [2,00; 2,55; 4,25; 0]
	RITONAVIR Mylan 100 mg Filmtabletten 90 Stück; PZN: 13880764; AVP = 111,55 €	104,79 € [2,00; 4,76; 0; 0]
Dolutegravir	TIVICAY 5 mg Tabl.z.Herst.e.Susp.z.Einnehmen 60 Stück; PZN: 16830749; AVP = 145,37 €	138,07 € [2,00; 5,30; 0; 0]
	TIVICAY 10 mg Filmtabletten 30 Stück; PZN: 12451245; AVP = 145,37 €	138,07 € [2,00; 5,30; 0; 0]
	TIVICAY 50 mg Filmtabletten 90 Stück; PZN: 7523008; AVP = 2.135,18 €	2.048,43 € [2,00; 84,75; 0; 0]
Efavirenz	SUSTIVA 50 mg Hartkapseln 30 Stück; PZN: 291842; AVP = 48,52 €	42,99 € [2,00; 3,53; 0; 0]
	SUSTIVA 100 mg Hartkapseln 30 Stück; PZN: 291836; AVP = 85,75 €	75,09 € [2,00; 7,07; 0; 1,59]
	SUSTIVA 200 mg Hartkapseln 90 Stück; PZN: 291807; AVP = 458,10 €	413,69 € [2,00; 42,41; 0; 0]

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 ¹
	EFAVIRENZ Teva 600 mg Filmtabletten 90 Stück; PZN: 6996437; AVP = 680,19 €; Festbetrag (Stufe 1) = 680,22 €	678,22 € [2,00; 0; 0; 0]
Enfuvirtid	FUZEON 90 mg/ml Plv.u.Lsm.z.H.e.Inj.-Lsg.Dsfl. 60 Stück; PZN: 373474; AVP = 2.350,00 €	2.116,95 € [2,00; 224,43; 0; 6,62]
Etravirin	INTELENCE 100 mg Tabletten 120 Stück; PZN: 6733695; AVP = 687,82 €	621,61 € [2,00; 64,21; 0; 0]
	INTELENCE 200 mg Tabletten 60 Stück; PZN: 8894758; AVP = 687,82 €	621,61 € [2,00; 64,21; 0; 0]
Fosamprenavir + Ritonavir	TELZIR 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen 225 ml; PZN: 3650081; AVP = 196,61 €	177,02 € [2,00; 17,59; 0; 0]
	TELZIR 700 mg Filmtabletten 60 Stück; PZN: 3130795; AVP = 709,56 €	634,93 € [2,00; 66,28; 0; 6,35]
	NORVIR 100 mg Pulver z.Herstel.e.Susp.z.Einn. 30 Stück; PZN: 11278158; AVP = 64,97 €	56,17 € [2,00; 2,55; 4,25; 0]
	RITONAVIR Mylan 100 mg Filmtabletten 90 Stück; PZN: 13880764; AVP = 111,55 €	104,79 € [2,00; 4,76; 0; 0]
Lopinavir/Ritonavir ²	KALETRA 80 mg+20 mg/ml Lösung zum Einnehmen 300 ml; PZN: 1587510; AVP = 827,97 €	722,61 € [2,00; 38,76; 64,60; 0]
	LOPINAVIR/Ritonavir Accord 200 mg/50 mg Filmtabl. 360 Stück; PZN: 15297678; AVP = 1.933,42 €	1.839,60 € [2,00; 91,82; 0; 0]
Maraviroc	CELSENTRI 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen 230 ml; PZN: 12468642; AVP = 548,72 €	495,71 € [2,00; 51,01; 0; 0]
	CELSENTRI 25 mg Filmtabletten 120 Stück; PZN: 12468613; AVP = 357,96 €	323,06 € [2,00; 32,90; 0; 0]
	CELSENTRI 75 mg Filmtabletten 120 Stück; PZN: 12468636; AVP = 1.073,30 €	970,50 € [2,00; 100,80; 0; 0]
	CELSENTRI 150 mg Filmtabletten 60 Stück; PZN: 3678553; AVP = 1.073,30 €	970,50 € [2,00; 100,80; 0; 0]
	CELSENTRI 300 mg Filmtabletten 60 Stück; PZN: 3678599; AVP = 1.073,30 €	970,50 € [2,00; 100,80; 0; 0]
Nevirapin	VIRAMUNE 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen 240 ml; PZN: 582278; AVP = 116,18 €	104,22 € [2,00; 9,96; 0; 0]
	NEVIRAPIN beta 400 mg Retardtabletten 30 Stück; PZN: 12397706; AVP = 226,00 €	213,81 € [2,00; 10,19; 0; 0]

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 ¹
Raltegravir	ISENTRESS 100 mg Granulat z.Herst.e.Susp.z.Einn. 60 Stück; PZN: 10820046; AVP = 229,75 €	207,01 € [2,00; 20,74; 0; 0]
	ISENTRESS 100 mg Kautabletten 60 Stück; PZN: 9477011; AVP = 229,75 €	207,01 € [2,00; 20,74; 0; 0]
	ISENTRESS 400 mg Filmtabletten 180 Stück; PZN: 10995610; AVP = 2.594,82 €	2.344,42 € [2,00; 248,40; 0; 0]
¹ in Klammern angegeben sind der Apothekenabschlag nach § 130 SGB V sowie die Herstellerrabatte nach § 130a SGB V, : [Apothekenabschlag in €; Herstellerrabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß §130a Abs. 1 SGB V in €; Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 3b SGB V in €; Rabatt durch Preismoratorium gemäß §130a Abs. 3b SGB V in €]. Für den Apothekenabschlag wird der Betrag von 2,00 Euro angesetzt, der im Zeitraum der Nutzenbewertung und Beschlussfassung im vorliegenden Verfahren zum Tragen kommt (01.02.2023 bis 31.01.2025 gemäß § 130 Abs. 1a SGB V / GKV-Finanzstabilisierungsgesetz). Die Rabatte gemäß §130a SGB V wurden der Lauer-Taxe mit Stand 01.01.2023 entnommen. ² nur als Fixkombination verfügbar		
AVP: Apothekenverkaufspreis gemäß Lauer-Taxe (Taxe-VK), Stand 01.01.2023 (zVT) bzw. zur Markteinführung (TRIUMEQ Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen); NRTI: Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor, PZN: Pharmazentralnummer		

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

Zu bewertendes Arzneimittel Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)

Triumeq ist in zwei Darreichungsformen verfügbar: als Filmtabletten (Wirkstärke 50 mg Dolutegravir/ 600 mg Abacavir/ 300 mg Lamivudin) und als Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Wirkstärke 5 mg/ 60 mg/ 30 mg), die mit der Indikationserweiterung von Triumeq auf Kinder ab 14 kg neu auf den Markt kommen. Für die Angaben in Tabelle 3-20 werden für die Filmtabletten die Angaben aus der Lauer-Taxe mit Stand 01.01.2023 zugrunde gelegt, für die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen die Kosten pro Packung bei Markteinführung. Dargestellt sind die Kosten pro Packung für die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV): Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, die im Zeitraum der Nutzenbewertung und Beschlussfassung im vorliegenden Verfahren gelten:

- Apothekenabschlag nach § 130 Sozialgesetzbuch (SGB) V. Für den Apothekenabschlag wird der Betrag von 2,00 Euro angesetzt, der im Zeitraum der Nutzenbewertung und Beschlussfassung im vorliegenden Verfahren zum Tragen kommt (01.02.2023 bis 31.01.2025 gemäß § 130 Abs. 1a SGB V / GKV-Finanzstabilisierungsgesetz)
- Rabatte des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a SGB V. Für Triumeq wurde der Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V abgelöst. Gemäß § 130a Abs. 1b

SGB V (GKV-Finanzstabilisierungsgesetz) kommt somit zwischen dem 01.01.2023 und dem 31.12.2023 ein Rabatt von 5 % des Herstellerabgabepreises zum Tragen. Weitere Rabatte nach § 130a SGB V bestehen nicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 in verschiedenen Wirkstärken zum Einsatz kommen können. Weiterhin wurden für jedes Arzneimittel alle für das vorliegende Anwendungsgebiet (Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren) relevanten Darreichungsformen dargestellt.

Für die Angaben der Kosten pro Packung für die GKV in Tabelle 3-20 wurden die Angaben aus der Lauer-Taxe mit Stand 01.01.2023 zugrunde gelegt. Festbeträge bestehen für Abacavir/Lamivudin, Darunavir, Efavirenz, Lamivudin, Lamivudin/Zidovudin und Tenofoviridisoproxil. Für Arzneimittel mit Festbetrag sind die Kosten pro Packung für die GKV in Tabelle 3-20 jeweils anhand des Festbetrages aufgeführt, abzüglich Apothekenabschlag nach § 130 SGB V (2,00 Euro, gültig im Zeitraum der Nutzenbewertung und Beschlussfassung im vorliegenden Verfahren) sowie abzüglich der Rabatte nach § 130a SGB V, die in der Lauer-Taxe verzeichnet sind. Für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel ist in Tabelle 3-20 der AVP inklusive Mehrwertsteuer abzüglich Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (2,00 Euro) sowie der in der Lauer-Taxe verzeichneten gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V dargestellt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende

Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq)	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	keine	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Backbone (2 NRTI)				
Abacavir + Lamivudin	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	keine	keine	keine
Abacavir + Emtricitabin	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	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 pro Jahr
Tenofovir-disoproxil + Lamivudin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
Tenofovir-disoproxil + Emtricitabin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
Zidovudin + Lamivudin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
Zidovudin + Emtricitabin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
Dritte Substanz				
Atazanavir + Ritonavir	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
Darunavir + Ritonavir ¹	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
Dolutegravir	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	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 pro Jahr
Efavirenz	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
Enfuvirtid ²	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
Etravirin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
Fosamprenavir + Ritonavir ³	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
Lopinavir + Ritonavir	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
Maraviroc	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
Nevirapin	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
Raltegravir	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine	keine
¹ ab 3 Jahren und 15 kg Körpergewicht ² ab 6 Jahren und 11 kg Körpergewicht ³ ab 6 Jahren und 25 kg Körpergewicht				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; NRTI: Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor				

Gemäß den Fachinformationen bestehen bei der Anwendung von Triumeq und der zVT keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen (4, 5, 9-47). Dies entspricht der Spruchpraxis des G-BA in der Nutzenbewertung bei Dolutegravir-haltigen Arzneimitteln (51-56).

Die Leitlinien empfehlen allgemein vor dem Beginn einer antiretroviralen Therapie eine genotypische Resistenztestung (1-3, 57). Diese Resistenztestung fällt für jedes Therapieregime gleichermaßen an, somit bestehen keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT.

Patient*innen, bei denen bekannt ist, dass sie das HLA-B*5701-Allel tragen, sollten keine Abacavir-haltigen Arzneimittel anwenden, dazu gehört auch Triumeq. Daher sollten vor Beginn einer Behandlung mit einer Abacavir-haltigen ART die Patient*innen auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden (4, 5, 9, 10, 21), dies entspricht der Leitlinien-Empfehlung (1-3, 57). Diese Testung wird einmalig vor Beginn der ART durchgeführt, es wird davon ausgegangen, dass dies bei allen HIV-infizierten Kindern im Zuge der Diagnose standardmäßig erfolgt und somit keine regelhaften Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT bestehen.

Maraviroc (nur relevant für Teilpopulation c, therapieerfahrene Kinder) darf nur angewendet werden, wenn über eine ausreichend validierte und empfindliche Testmethode nachgewiesen ist, dass ausschließlich CCR5-tropes HIV vorliegt und kein CXCR4-tropes oder dual-/gemischt-tropes Virus nachgewiesen wurde (41, 42). Auch hier wird davon ausgegangen, dass diese Testung einmalig bei der Diagnose erfolgt und somit bei therapieerfahrenen Kindern nicht mehr durchgeführt werden muss und somit keine zusätzlichen Kosten zulasten der GKV anfallen.

Bei Anwendung von Nevirapin sollten gemäß Fachinformation die Leberfunktionswerte überwacht werden (43, 44); die Kosten hierfür werden bei der Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

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

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

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformation 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 der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

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

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

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient*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/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq)	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	keine	keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Backbone (2 NRTI)			
Abacavir + Lamivudin	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	keine	keine
Abacavir + Emtricitabin	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	keine	keine
Tenofoviridisoproxil + Lamivudin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine
Tenofoviridisoproxil + Emtricitabin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine
Zidovudin + Lamivudin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine
Zidovudin + Emtricitabin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine

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
Dritte Substanz			
Atazanavir + Ritonavir	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	keine	keine
Darunavir + Ritonavir ¹	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	keine	keine
Dolutegravir	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine
Efavirenz	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine
Enfuvirtid ²	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine
Etravirin	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine
Fosamprenavir + Ritonavir ³	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine
Lopinavir + Ritonavir	<p>Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren</p> <p>Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren</p>	keine	keine
Maraviroc	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine

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
Nevirapin	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine
Raltegravir	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	keine	keine
¹ ab 3 Jahren und 15 kg Körpergewicht ² ab 6 Jahren und 11 kg Körpergewicht ³ ab 6 Jahren und 25 kg Körpergewicht			
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; NRTI: Nukleosidaler/nukleotidaler Reverse-Transkriptase-Inhibitor			

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient*in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient*in in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin (Triumeq)	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	9.791,53 – 11.749,84 €	keine	keine	9.791,53 – 11.749,84 €
	Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	11.382,97 – 11.749,84 €	keine	keine	11.382,97 – 11.749,84 €
	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	9.791,53 – 11.749,84 €	keine	keine	9.791,53 – 11.749,84 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Spanne für Teilpopulation a (Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren)</i>					
Kostengünstigste Therapieoption: Raltegravir (Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) + Abacavir (Lösung zum Einnehmen) + Emtricitabin (Lösung zum Einnehmen); 14 kg Körpergewicht	Teilpopulation a: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren	2.518,62 € + 1.866,17 € + 1.496,21 € = 5.881,00 €	keine	keine	5.881,00 €
Kostenintensivste Therapieoption: Atazanavir (Pulver zum Einnehmen) + Ritonavir (Pulver zur Herstellung einer Suspension zum		8.968,05 € + 683,40 € + 2.772,60 € + 2.349,09 € = 14.773,14 €	keine	keine	14.773,14 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient*in pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient*in in Euro
Einnehmen) + Abacavir (Lösung zum Einnehmen) + Lamivudin (Lösung zum Einnehmen); 20,8 kg Körpergewicht					
<i>Spanne für Teilpopulation b (Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren)</i>					
Kostengünstigste Therapieoption: Atazanavir (Hartkapseln) + Ritonavir (Filmtabletten) + Abacavir/ Lamivudin (Fixkombination, Filmtabletten), 25 kg Körpergewicht	Teilpopulation b: Therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren	2.923,41 € + 424,98 € + 743,18 € = 4.091,57 €	keine	keine	4.091,57 €
Kostenintensivste Therapieoption: Atazanavir (Pulver zum Einnehmen) + Ritonavir (Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) + Abacavir (Lösung zum Einnehmen) + Emtricitabin (Lösung zum Einnehmen); ab 40 kg Körpergewicht		10.761,66 € + 683,40 € + 4.998,68 € + 4.274,88 € = 20.718,62 €	keine	keine	20.718,62 €
<i>Spanne für Teilpopulation c (Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren)</i>					
Kostengünstigste Therapieoption: Efavirenz (Hartkapseln) + Abacavir/ Lamivudin (Fixkombination, Filmtabletten), 25 kg Körpergewicht	Teilpopulation c: Therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren	3.263,83 € + 743,18 € = 4.007,01 €	keine	keine	4.007,01 €
Kostenintensivste Therapieoption:		25.756,23 € + 6.186,29 € + 4.274,88 €	keine	keine	36.217,40 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient*in pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient*in pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient*in in Euro
Enfuvirtid + Tenofovir-disoproxil (Granulat) + Emtricitabin (Lösung zum Einnehmen); 42,1 kg Körpergewicht		= 36.217,40 €			
HIV: Humanes Immundefizienz-Virus					

Die Jahrestherapiekosten werden für jede Teilpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Triumeq sowie die kostengünstigste und die kostenintensivste Umsetzung der zVT in Tabelle 3-24 detailliert dargestellt und im Folgenden beschrieben. Für alle weiteren zVT-Optionen wird auf die Excel-Tabelle verwiesen, mit der die Jahrestherapiekosten berechnet wurden und die diesem Dossier als Referenz beigelegt ist (58). Die Jahrestherapiekosten für alle weiteren zVT-Optionen liegen innerhalb der dargestellten Spanne.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde bei Kombinationstherapien aus mehreren Arzneimitteln 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.

In der Darreichungsform als Tabletten wurden die Jahrestherapiekosten tablettengenau berechnet, bei Lösungen wurden die abmessbaren Volumina gemäß Dosierungsempfehlung aus der jeweiligen Fachinformation zugrunde gelegt, bei Raltegravir und Ritonavir in der Darreichungsform als Granulat bzw. Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Beutel à 100 mg) wurde ggf. der Verwurf berücksichtigt, da gemäß Fachinformation der *gesamte* Inhalt eines Beutels in Flüssigkeit aufzulösen ist und Reste nicht für die nächste Anwendung aufbewahrt werden dürfen (25, 45). Dies gilt entsprechend auch für Enfuvirtid (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, (35)).

Euro-Beträge wurden kaufmännisch gerundet.

Teilpopulation a (therapienaive Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 6 Jahren)*Zu bewertendes Arzneimittel Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)*

Eine Packung Triumeq mit 90 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Wirkstärke: 5 mg) kostet nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 482,87 € zulasten der GKV (siehe Tabelle 3-20).

Die *Untergrenze* der Jahrestherapiekosten ergibt sich auf Basis der Dosierungsempfehlung für Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg (5): 5 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen einmal täglich, auf ein Jahr (365 Tage) bezogen also 1.825 Tabletten mit Kosten von 9.791,53 €.

Die *Obergrenze* der Jahrestherapiekosten ergibt sich auf Basis der Dosierungsempfehlung für Kinder mit einem Körpergewicht von 20,8 kg (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes im Alter von 5 bis unter 6 Jahren, (50)): 6 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen einmal täglich, entsprechend in einem Jahr 2.190 Tabletten mit Kosten von 11.749,84 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Die *kostengünstigste zVT-Option* ist eine Kombinationstherapie aus Raltegravir, Abacavir und Emtricitabin in kindgerechten Darreichungsformen bei einem Körpergewicht von 14 kg. Die Jahrestherapiekosten betragen 5.881,00 €.

Von Raltegravir als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen werden 2 Beutel à 100 mg pro Tag verbraucht, entsprechend 730 Beutel pro Jahr (45). Mit einem Preis für eine Packung Isentress (Granulat) à 60 Beutel von 207,01 € ergeben sich Kosten von 2.518,62 € pro Jahr.

Abacavir als Lösung zum Einnehmen (20 mg/ml) wird mit einer Dosierung von 8 mg/kg zweimal täglich (oder 16 mg/kg einmal täglich) eingenommen, bei einem Körpergewicht von 14 kg entspricht dies auf ein Jahr bezogen 81.760 mg bzw. 4.088 ml der Lösung zum Einnehmen (9). Mit einem Preis von 109,56 € für 240 ml Ziagen Lösung zum Einnehmen ergeben sich Kosten von 1.866,17 € pro Jahr.

Emtricitabin als Lösung zum Einnehmen (10 mg/ml) wird mit einer Dosierung von 6 mg/kg einmal täglich eingenommen, bei einem Körpergewicht von 14 kg entspricht dies auf ein Jahr bezogen 30.660 mg bzw. 3.066 ml der Lösung zum Einnehmen (11). Mit einem Preis von 82,96 € für 170 ml Emtriva Lösung zum Einnehmen ergeben sich Kosten von 1.496,21 € pro Jahr.

Die *kostenintensivste zVT-Option* ist eine Kombinationstherapie aus Atazanavir, Ritonavir, Abacavir und Lamivudin in kindgerechten Darreichungsformen bei einem Körpergewicht von 20,8 kg. Die Jahrestherapiekosten betragen 14.773,14 €.

Für Atazanavir (geboostert mit Ritonavir) gilt bei Kindern mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 35 kg, dass einmal täglich 250 mg Atazanavir (5 Beutel à 50 mg) und 80 mg Ritonavir (1 Beutel à 100 mg, Rest wird verworfen) eingenommen werden, auf ein Jahr bezogen somit 1.825 Beutel Atazanavir und 365 Beutel Ritonavir (23). Mit einem Preis von 147,42 € für eine Packung Reyataz 50 mg Pulver zum Einnehmen (Atazanavir, 30 Beutel) und 56,17 € für eine Packung Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir, 30 Beutel) ergeben sich Kosten von 8.968,05 € (Atazanavir) bzw. 683,40 € (Ritonavir) pro Jahr.

Abacavir als Lösung zum Einnehmen (20 mg/ml) wird mit einer Dosierung von 8 mg/kg zweimal täglich (oder 16 mg/kg einmal täglich) eingenommen, bei einem Körpergewicht von 20,8 kg entspricht dies auf ein Jahr bezogen 121.472 mg bzw. 6.073,6 ml der Lösung zum Einnehmen (9). Mit einem Preis von 109,56 € für 240 ml Ziagen Lösung zum Einnehmen ergeben sich Kosten von 2.772,60 € pro Jahr.

Lamivudin als Lösung zum Einnehmen (10 mg/ml) wird mit einer Dosierung von 5 mg/kg zweimal täglich oder 10 mg/kg einmal täglich eingenommen, bei einem Körpergewicht von 20,8 kg entspricht dies auf ein Jahr bezogen 75.920 mg bzw. 7.592 ml der Lösung zum Einnehmen (13). Mit einem Preis von 74,26 € für 240 ml Epivir Lösung zum Einnehmen ergeben sich Kosten von 2.349,09 € pro Jahr.

Die Jahrestherapiekosten für alle weiteren zVT-Optionen (Kombinationstherapien aus Tabletten oder Kombinationstherapien ohne Tabletten) liegen innerhalb der dargestellten Spanne von 5.881,00 – 14.773,14 €.

Teilpopulation b (therapienaive Kinder mit HIV-Infektion im Alter von 6 bis < 12 Jahren)

Zu bewertendes Arzneimittel Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)

Die *Untergrenze* der Jahrestherapiekosten ergibt sich auf Basis der Dosierungsempfehlung für Triumeq als Filmtabletten bei Patient*innen ab 25 kg (4): 1 Filmtablette einmal täglich, entsprechend in einem Jahr 365 Filmtabletten. Mit einem Preis von 2.806,76 € für eine Packung Triumeq mit 90 Filmtabletten ergeben sich Kosten von 11.382,97 € pro Jahr.

Die *Obergrenze* der Jahrestherapiekosten ergibt sich auf Basis der Dosierungsempfehlung für Triumeq bei Kindern mit einem Körpergewicht von 23,6 kg (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes im Alter von 5 bis unter 6 Jahren, (50)): 6 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen einmal täglich, entsprechend in einem Jahr 2.190 Tabletten (5). Mit einem Preis von 482,87 € für eine Packung Triumeq mit 90 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen ergeben sich Kosten von 11.749,84 € pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Die *kostengünstigste zVT-Option* ist eine Kombinationstherapie aus Atazanavir (Hartkapseln), Ritonavir (Filmtabletten) und die Fixkombination Abacavir/Lamivudin (Filmtabletten) bei einem Körpergewicht von 25 kg (minimales Körpergewicht für die Anwendung der Fixkombination Abacavir/Lamivudin). Die Jahrestherapiekosten betragen 4.091,57 €.

Für Atazanavir (geboostert mit Ritonavir) gilt bei Kindern mit einem Körpergewicht von 15 kg bis < 35 kg, dass einmal täglich 200 mg Atazanavir (1 Hartkapsel à 200 mg) und 100 mg Ritonavir (1 Filmtablette à 100 mg) eingenommen werden, auf ein Jahr bezogen somit je 365 Tabletten Atazanavir und Ritonavir (24). Mit einem Preis von 480,56 € für eine Packung Atazanavir beta 200 mg Hartkapseln (60 Stück) und 104,79 € für eine Packung Ritonavir Mylan 100 mg Filmtabletten (90 Stück) ergeben sich Kosten von 2.923,41 € (Atazanavir) bzw. 424,98 € (Ritonavir) pro Jahr.

Abacavir/Lamivudin als Fixkombination kann ab einem Körpergewicht von 25 kg angewendet werden, die Dosierung ist eine Filmtablette einmal täglich, auf ein Jahr bezogen somit 365 Tabletten (21). Mit einem Preis von 183,25 € für eine Packung Abacavir/Lamivudin ratio 600 mg/300 mg Filmtabletten (90 Stück) ergeben sich Kosten von 743,18 € pro Jahr.

Die *kostenintensivste zVT-Option* ist eine Kombinationstherapie aus Atazanavir, Ritonavir, Abacavir und Emtricitabin in kindgerechten Darreichungsformen in der Maximaldosierung (ab 40 kg Körpergewicht). Die Jahrestherapiekosten betragen 20.718,62 €.

Für Atazanavir (geboostert mit Ritonavir) gilt bei Patient*innen mit einem Körpergewicht ab 35 kg, dass einmal täglich 300 mg Atazanavir (6 Beutel à 50 mg) und 100 mg Ritonavir (1 Beutel à 100 mg) eingenommen werden, auf ein Jahr bezogen somit 2.190 Beutel Atazanavir und 365 Beutel Ritonavir (23). Mit einem Preis von 147,42 € für eine Packung Reyataz 50 mg Pulver zum Einnehmen (Atazanavir, 30 Beutel) und 56,17 € für eine Packung Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Ritonavir, 30 Beutel) ergeben sich Kosten von 10.761,66 € (Atazanavir) bzw. 683,40 € (Ritonavir) pro Jahr.

Für Abacavir als Lösung zum Einnehmen (20 mg/ml) beträgt bei Patient*innen mit einem Körpergewicht ab 25 kg die tägliche Dosis 600 mg (30 ml), auf ein Jahr bezogen somit 219.000 mg bzw. 10.950 ml der Lösung zum Einnehmen (9). Mit einem Preis von 109,56 € für 240 ml Ziagen Lösung zum Einnehmen ergeben sich Kosten von 4.998,68 € pro Jahr.

Für Emtricitabin als Lösung zum Einnehmen (10 mg/ml) ist die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche 6 mg/kg bis zu maximal 240 mg (24 ml) einmal täglich, diese Maximaldosierung gilt folglich ab 40 kg Körpergewicht. Auf ein Jahr bezogen entspricht dies 87.600 g bzw. 8.760 ml der Lösung zum Einnehmen (11). Mit einem Preis von 82,96 € für 170 ml Emtriva Lösung zum Einnehmen ergeben sich Kosten von 4.274,88 € pro Jahr.

Die Jahrestherapiekosten für alle weiteren zVT-Optionen (Kombinationstherapien aus Tabletten oder Kombinationstherapien ohne Tabletten) liegen innerhalb der dargestellten Spanne von 4.091,57 – 20.718,62 €.

Teilpopulation c (therapieerfahrene Kinder mit HIV-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren)

Zu bewertendes Arzneimittel Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq)

Die *Untergrenze* der Jahrestherapiekosten ergibt sich auf Basis der Dosierungsempfehlung für Kinder mit einem Körpergewicht von 14 kg (5): 5 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen einmal täglich, auf ein Jahr (365 Tage) bezogen also 1.825 Tabletten mit Kosten von 9.791,53 €.

Die *Obergrenze* der Jahrestherapiekosten ergibt sich auf Basis der Dosierungsempfehlung für Kinder mit einem Körpergewicht von 20,8 kg (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes im Alter von 5 bis unter 6 Jahren, (50)): 6 Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen einmal täglich, entsprechend in einem Jahr 2.190 Tabletten mit Kosten von 11.749,84 €.

Die Jahrestherapiekosten bei Verwendung von Triumeq als Filmtabletten (bei Patient*innen ab 25 kg, (4)) liegen innerhalb dieser Spanne: 1 Filmtablette einmal täglich, entsprechend in einem Jahr 365 Filmtabletten; mit einem Preis von 2.806,76 € für eine Packung Triumeq mit 90 Filmtabletten ergeben sich Kosten von 11.382,97 € pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)

Die zVT ist 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 (59). Berücksichtigt werden Therapieregime aus einem Backbone (2 NRTI) und einer dritten Substanz (+ ggf. Booster). Die *kostengünstigste zVT-Option* ist eine Kombinationstherapie aus Efavirenz (Hartkapseln) und der Fixkombination Abacavir/Lamivudin (Filmtabletten) bei einem Körpergewicht von 25 kg (minimales Körpergewicht für die Anwendung der Fixkombination Abacavir/Lamivudin). Die Jahrestherapiekosten betragen 4.007,01 €.

Für Efavirenz (Hartkapseln) beträgt die Dosierung bei einem Körpergewicht von 25 kg bis < 32,5 kg 350 mg einmal täglich, gemäß Fachinformation zu realisieren als drei Hartkapseln à 100 mg und eine Hartkapsel à 50 mg einmal täglich, auf ein Jahr bezogen somit 1.095 Hartkapseln à 100 mg und 365 Hartkapseln à 50 mg (33). Mit einem Preis von 75,09 € für eine Packung Sustiva 100 mg Hartkapseln (30 Stück) und 42,99 € für eine Packung Sustiva 50 mg Hartkapseln (30 Stück) ergeben sich Kosten von 3.263,83 € pro Jahr.

Abacavir/Lamivudin als Fixkombination kann ab einem Körpergewicht von 25 kg angewendet werden, die Dosierung ist eine Filmtablette einmal täglich, auf ein Jahr bezogen somit 365 Tabletten (21). Mit einem Preis von 183,25 € für eine Packung Abacavir/Lamivudin ratio 600 mg/300 mg Filmtabletten (90 Stück) ergeben sich Kosten von 743,18 € pro Jahr.

Die *kostenintensivste zVT-Option* ist Enfuvirtid, das als subkutane Injektion in den Oberarm verabreicht wird, in Kombination mit Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin in kindgerechten Darreichungsformen bei einem Körpergewicht von 42,1 kg (durchschnittliches Körpergewicht eines Kindes im Alter von 11 bis unter 12 Jahren, (50)). Die Jahrestherapiekosten betragen 36.217,40 €.

Für Enfuvirtid gilt bei Kindern mit einem Körpergewicht zwischen 38,1 und 42,5 kg eine Dosierung von 81 mg zweimal täglich. Enfuvirtid (Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung) muss als Lösung zum einmaligen Gebrauch rekonstituiert werden, von dieser Lösung (Wirkstoffkonzentration: 90 mg/ml) werden 0,9 ml verabreicht, nicht verwendete Reste sind gemäß Fachinformation zu entsorgen (35). Pro Anwendung wird daher eine ganze Durchstechflasche verbraucht, auf ein Jahr bezogen somit 730 Durchstechflaschen. Mit einem Preis von 2.116,95 € für eine Packung Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung (60 Durchstechflaschen) ergeben sich Kosten von 25.756,23 € pro Jahr.

Für Tenofoviridisoproxil in der Darreichungsform als Granulat beträgt bei Kindern unter 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg die Dosierung 7,5 Messlöffel des Granulats (= 7,5 mg des Granulats mit 33 mg Wirkstoff pro Gramm) einmal täglich, auf ein Jahr bezogen somit 2.737,5 mg des Granulats (15). Mit einem Preis von 135,59 € für eine Packung Viread Granulat (60 g Granulat) ergeben sich Kosten von 6.186,29 € pro Jahr.

Für Emtricitabin als Lösung zum Einnehmen (10 mg/ml) ist die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche 6 mg/kg bis zu maximal 240 mg (24 ml) einmal täglich, diese Maximaldosierung gilt folglich ab 40 kg Körpergewicht. Auf ein Jahr bezogen entspricht dies 87.600 g bzw. 8.760 ml der Lösung zum Einnehmen (11). Mit einem Preis von 82,96 € für 170 ml Emtriva Lösung zum Einnehmen ergeben sich Kosten von 4.274,88 € pro Jahr.

Die Jahrestherapiekosten für alle weiteren zVT-Optionen (Kombinationstherapien aus Tabletten oder Kombinationstherapien ohne Tabletten) liegen innerhalb der dargestellten Spanne von 4.007,01 – 36.217,40 €.

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 stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar.

Kontraindikationen: Die Fachinformation von Triumeq beschreibt als Kontraindikation mögliche Unverträglichkeiten gegen die Wirkstoffe (Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin) oder einen der sonstigen Bestandteile des Präparats. Darüber hinaus darf Triumeq nicht gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet werden, die enge therapeutische Fenster aufweisen und Substrate des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) sind; dies trifft unter anderem auf Fampridin zu (auch als Dalfampridin bekannt) (4, 5). Fampridin ist jedoch für Patient*innen unter 18 Jahren nicht zugelassen, weshalb davon auszugehen ist, dass die Zielpopulation durch diese Kontraindikationen nicht eingeschränkt wird.

Bei der Auswahl einer ART sind Resistenzen zu beachten, hinsichtlich der Anwendung von Triumeq (1-3). Für die hier relevante Population der Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren liegen keine belastbaren Daten aus Deutschland zur Häufigkeit von Resistenzen vor, die den Versorgungsanteil von Triumeq beeinflussen.

Therapieabbrüche: Es wird nicht davon ausgegangen, dass Therapieabbrüche den Versorgungsanteil von Triumeq wesentlich beeinflussen. In der zulassungsunterstützenden Studie IMPAACT 2019 brach 1 Patient*in der hier relevanten Population die Behandlung mit Triumeq aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (siehe Modul 4).

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

Triumeq ist ein STR und enthält die in Leitlinien für Kinder und Jugendliche mit HIV vorrangig empfohlenen Wirkstoffe Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin (1-3). Gemäß internationaler Leitlinien (WHO, EACS) ist eine ART mit Fixkombinationen mehrerer Wirkstoffe, idealerweise als STR, zu bevorzugen, um die für den langfristigen Erfolg einer ART wesentliche Adhärenz zu erhöhen (2, 3). Während für Erwachsene eine Vielzahl verschiedener STR zur Verfügung steht, sind für Kinder ab 14 kg erst seit kurzem zwei STR (Biktarvy und Genvoya) zugelassen (7, 8), die jedoch ausschließlich in Form von Tabletten für Patient*innen ab 25 kg verfügbar sind. Mit Triumeq als Tablette zur Herstellung einer Suspension zum

Einnehmen steht nun erstmals ein STR für Kinder mit einem Körpergewicht bis unter 25 kg in einer kindgerechten Darreichungsform zur Verfügung (5).

Als Fixkombination, die die in Leitlinien vorrangig empfohlenen Wirkstoffe in einer Tablette kombiniert, ist von einem signifikanten Versorgungsanteil für Triumeq in der Zielpopulation der Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren auszugehen. Dieser Versorgungsanteil 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.

Basierend auf der erwarteten Entwicklung der Prävalenz (vgl. Abschnitt 3.2.3) wird erwartet, dass die voraussichtlichen Kosten der GKV für Triumeq in der Zielpopulation der Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren 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 01.01.2023) 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 (58).

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 Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-0111_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf. Zugriffsdatum: 29.06.2022.
2. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines, Version 11.0, October 2021. Verfügbar unter: https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf. Zugriffsdatum: 29.06.2022.
3. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: Recommendations for a public health approach. 2021. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>. Zugriffsdatum: 04.07.2022.
4. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023.
5. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand: Februar 2023.
6. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Aptivus 250 mg Weichkapseln. Stand: März 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/009367>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
7. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Genvoya 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten; 90 mg/90 mg/120 mg/6 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020875>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
8. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Biktarvy 30 mg/120 mg/15 mg Filmtabletten; 50 mg/200 mg/25 mg Filmtabletten. Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022067>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
9. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006290>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
10. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Ziagen 300 mg Filmtabletten. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006283>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
11. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008779>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
12. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Emtriva 200 mg Hartkapseln. Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008147>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.

13. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Epivir 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/007835>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
14. Teva B.V. Fachinformation Lamivudin Teva Pharma B.V. 150 mg, 300 mg Filmtabletten. Stand: Oktober 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020230>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
15. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread 33 mg/g Granulat. Stand: Februar 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014379>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
16. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread 123 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014376>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
17. Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation Viread 245 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006250>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
18. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Retrovir 100 mg/10 ml Lösung zum Einnehmen. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011186>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
19. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Zidovudin Aurobindo 100 mg Hartkapseln. Stand: September 2021. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifizier=2169195>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
20. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Zidovudin Aurobindo 250 mg Hartkapseln. Stand: September 2021. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifizier=2169196>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
21. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Abacavir/Lamivudin ratiopharm 600 mg/300 mg Filmtabletten. Stand: März 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021053>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
22. Hexal AG. Fachinformation Lamivudin/Zidovudin HEXAL 150 mg/300 mg Filmtabletten. Stand: April 2022. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifizier=2192024>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
23. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS). Fachinformation Reyataz 50 mg Pulver zum Einnehmen: Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021182>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
24. betapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Atazanavir beta 150 mg Hartkapseln, Atazanavir beta 200 mg Hartkapseln, Atazanavir beta 300 mg Hartkapseln. Stand: Februar 2021. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifizier=2201638>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
25. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Norvir 100 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020830>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.

26. Mylan Pharmaceuticals Limited. Fachinformation Ritonavir Mylan 100 mg Filmtabletten. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022799>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
27. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 100 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014318>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
28. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 75 mg/150 mg/ 600 mg Filmtabletten: Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011936>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
29. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Prezista 400 mg/800 mg Filmtabletten: Stand: November 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/011600>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
30. Hexal AG. Fachinformation Darunavir HEXAL 600 mg Filmtabletten. Stand: April 2022. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifizier=2196574>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
31. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Stand: September 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023278>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
32. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Tivicay 10 mg/25 mg/50 mg Filmtabletten: Stand: September 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020003>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
33. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (BMS). Fachinformation Sustiva 50 mg/100 mg/200 mg Hartkapseln: Stand: August 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006149>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
34. Teva B.V. Fachinformation Efavirenz Teva 600 mg Filmtabletten: Stand: Januar 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/023672>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
35. Roche Registration GmbH. Fachinformation Fuzeon 90 mg/ml Pulver und Lösungsmittel. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/003617>. Zugriffsdatum: 29.06.2022.
36. Janssen-Cilag International BV. Fachinformation INTELENCE 25 mg/100 mg/200 mg Tabletten: Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014536>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
37. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Telzir 50 mg/ml Suspension zum Einnehmen: Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008632>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
38. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Telzir 700 mg Filmtabletten: Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/008518>. Zugriffsdatum: 01.04.2023.
39. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Kaletra (80 mg + 20 mg)/ml Lösung zum Einnehmen: Stand: September 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/006272>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
40. accord Healthcare B.V. Fachinformation Lopinavir/Ritonavir Accord 200 mg/50 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2021. Verfügbar unter:

- <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifizier=2191880>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
41. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Celsentri 20 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/021638>. Zugriffsdatum: 01.04.2023.
 42. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Celsentri 25 mg/75 mg/ 150 mg/300 mg: Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/010596>. Zugriffsdatum: 04.01.2023.
 43. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Viramune 50 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen: Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/007441>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
 44. betapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation Nevirapin beta 400 mg Retardtabletten. Stand September 2021. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionaldocs.xhtml?mpdidentifizier=2197809>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
 45. Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD). Fachinformation ISENTRESS 100 mg Granulat: Stand Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/020337>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
 46. Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD). Fachinformation ISENTRESS 100 mg Kautabletten, ISENTRESS 25 mg Kautabletten: Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014420>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
 47. Merck Sharp & Dohme B.V. (MSD). Fachinformation ISENTRESS 400 mg Filmtabletten: Stand: Oktober 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/010718>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
 48. Hormosan Pharma GmbH. Fachinformation Nevirapin-Hormosan 400 mg Retardtabletten. Stand: September 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/022070>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
 49. Hormosan Pharma GmbH. Fachinformation Nevirapin-Hormosan 200 mg Tabletten: Stand: November 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/fachinfo/pdf/014606>. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
 50. 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. 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=. Zugriffsdatum: 05.01.2023.
 51. 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 – Dolutegravir. 07.08.2014. 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. Zugriffsdatum: 25.06.2022.
 52. 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/Abacavir/Lamivudin. 19.03.2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2209/2015-03-19_AM-RL-XII_Dolutegravir-Kombi_2014-10-01-D-131_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 23.06.2021.
53. 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). 21.09.2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3055/2017-09-21_AM-RL-XII_Dolutegravir_D-277_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 27.06.2022.
54. 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 neuer Wirkstoffkombination nach § 35a SGB V – Dolutegravir/Rilpivirin. 06.12.2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3602/2018-12-06_AM-RL-XII_Dolutegravir-Rilpivirin_D-362_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 15.07.2022.
55. 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/Lamivudin. 06.02.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4157/2020-02-06_AM-RL-XII_Dolutegravir-Lamivudin_D-465_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 15.07.2022.
56. 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. 15.07.2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4926/2021-07-15_AM-RL-XII_Dolutegravir_D-637_BAnz.pdf. Zugriffsdatum: 28.06.2022.
57. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion: Version 8 vom 03.09.2020. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-0011_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_2021-06.pdf. Zugriffsdatum: 05.07.2021.
58. ViiV Healthcare GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten: Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin (Triumeq) und zweckmäßige Vergleichstherapie, Kinder mit HIV-1-Infektion ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren. 2023.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-016 (Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin); 29.04.2022. 2022.

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 qualitätsgesicherte Anwendung werden nachfolgend die deutschen Fachinformationen von Triumeq Filmtabletten (Wirkstärke 50 mg Dolutegravir/ 600 mg Abacavir/ 300 mg Lamivudin) und Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Wirkstärke 5 mg/ 60 mg/ 30 mg) herangezogen (1, 2). Triumeq Filmtabletten sind zugelassen zur Behandlung von HIV-Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern, die mindestens 25 kg wiegen (1), Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen sind angezeigt für Kinder mit HIV-Infektion, die mindestens 14 kg und höchstens 25 kg wiegen (2).

Die relevanten Passagen werden im Folgenden wörtlich aus den Fachinformationen¹ übernommen.

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

Triumeq Filmtabletten

Dosierung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder (Mindestgewicht 25 kg)

Die empfohlene Dosis von Triumeq beträgt bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern eine Tablette einmal täglich.

Triumeq Filmtabletten sollten nicht von Erwachsenen, Jugendlichen oder Kindern, die weniger als 25 kg wiegen, eingenommen werden, da es eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) ist, deren Dosis nicht reduziert werden kann. Bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg sind Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen anzuwenden.

¹ In den entsprechenden Passagen wird daher das generische Maskulinum aus dem Wortlaut der Fachinformation übernommen.

Für den Fall, dass ein Absetzen oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe erforderlich ist, stehen Einzelpräparate mit Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin zur Verfügung. In diesen Fällen sollte der Arzt die jeweilige Fachinformation dieser Arzneimittel beachten.

Sollte eine Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/ Ritonavir (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation)) indiziert sein, ist eine zusätzliche, separate Dolutegravir-Dosis (Filmtabletten oder Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) einzunehmen.

Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (dispergierbare Tabletten)

Triumeq ist in Form dispergierbarer Tabletten für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg verfügbar. Die Bioverfügbarkeit der Filmtabletten und der dispergierbaren Tabletten von Dolutegravir ist nicht vergleichbar; sie dürfen daher nicht als direkter Ersatz verwendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Versäumte Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis von Triumeq 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur eingeschränkt Daten vor. Es gibt keine Evidenz dafür, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung als bei jüngeren Erwachsenen erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Wegen altersbedingter Veränderungen, wie z. B. der Einschränkung der Nierenfunktion oder einer Änderung der hämatologischen Parameter, ist bei dieser Altersgruppe besondere Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörung

Triumeq wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Lamivudin-Exposition ist jedoch bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Abacavir wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Für Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten vor, daher wird die Anwendung von Triumeq nicht empfohlen, sofern dies nicht als notwendig erachtet wird. Bei Patienten mit

leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) ist eine engmaschige Überwachung und, sofern möglich, die Kontrolle der Abacavir-Plasmaspiegel erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq bei Kindern, die weniger als 14 kg wiegen, ist bisher noch nicht erwiesen.

Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Triumeq kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Dosierung

Kinder (mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg)

Die empfohlene Dosis von Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen richtet sich nach dem Körpergewicht (siehe Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25: Dosierungsempfehlungen für Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis	Anzahl der Tabletten
14 bis < 20	25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC einmal täglich	5
20 bis < 25	30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC einmal täglich	6
3TC: Lamivudin, ABC: Abacavir; DTG: Dolutegravir		

Kinder (mit einem Gewicht von mindestens 14 kg) bei gleichzeitiger Anwendung von starken Enzyminduktoren

Die empfohlene Dosis von Dolutegravir sollte bei gleichzeitiger Anwendung von Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zusammen mit Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin, Rifampicin, Tiplranavir/Ritonavir, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Johanniskraut angepasst werden (siehe Tabelle 3-26).

Tabelle 3-26: Dosierungsempfehlungen für Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen für Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg bei gleichzeitiger Anwendung von starken Enzyminduktoren

Körpergewicht (kg)	Tagesdosis	Anzahl der Tabletten
14 bis < 20	<p>25 mg DTG, 300 mg ABC, 150 mg 3TC einmal täglich</p> <p>UND</p> <p>Gabe einer zusätzlichen Dosis von 25 mg Dolutegravir Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (etwa 12 Stunden nach Triumeq).¹</p> <p>ODER</p> <p>Gabe einer zusätzlichen Dosis von 40 mg Dolutegravir Filmtabletten (etwa 12 Stunden nach Triumeq).¹</p>	<p>5</p> <p>UND</p> <p>Beachten Sie die Dosierungsempfehlung für Dolutegravir Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.</p> <p>ODER</p> <p>Beachten Sie die Dosierungsempfehlung für Dolutegravir Filmtabletten.</p>
20 bis < 25	<p>30 mg DTG, 360 mg ABC, 180 mg 3TC einmal täglich</p> <p>UND</p> <p>Gabe einer zusätzlichen Dosis von 30 mg Dolutegravir Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (etwa 12 Stunden nach Triumeq).¹</p> <p>ODER</p> <p>Gabe einer zusätzlichen Dosis von 50 mg Dolutegravir Filmtabletten (etwa 12 Stunden nach Triumeq).¹</p>	<p>6</p> <p>UND</p> <p>Beachten Sie die Dosierungsempfehlung für Dolutegravir Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.</p> <p>ODER</p> <p>Beachten Sie die Dosierungsempfehlung für Dolutegravir Filmtabletten.</p>
<p>¹ In diesen Fällen sollte der Arzt die jeweilige Fachinformation für Dolutegravir beachten.</p>		

Für den Fall, dass ein Absetzen oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe erforderlich ist, stehen Einzelpräparate mit Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin zur Verfügung. In diesen Fällen sollte der Arzt die jeweilige Fachinformation dieser Arzneimittel beachten.

Sollte eine Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/ Ritonavir (siehe Tabelle 3-26 und Abschnitt 4.5 der Fachinformation) indiziert sein, ist eine zusätzliche, separate Dolutegravir-Dosis (Filmtabletten oder Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) einzunehmen.

Filmtabletten

Triumeq ist in Form von Filmtabletten für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg verfügbar. Die Bioverfügbarkeit der Filmtabletten und der dispergierbaren Tabletten von Dolutegravir ist nicht vergleichbar; sie dürfen daher nicht als direkter Ersatz verwendet werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Versäumte Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis von Triumeq 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur eingeschränkt Daten vor. Es gibt keine Evidenz dafür, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung als bei jüngeren Erwachsenen erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Lamivudin bei Kindern mit Nierenfunktionsstörungen vor, die weniger als 25 kg wiegen. Daher wird Triumeq nicht für die Anwendung bei Jugendlichen oder Kindern mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg und einer Kreatinin-Clearance von weniger als 50 ml/min empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Abacavir wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Für Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten vor, daher wird die Anwendung von Triumeq bei diesen Patienten nicht empfohlen, sofern dies nicht als notwendig erachtet wird. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) ist eine engmaschige Überwachung und, sofern möglich, die Kontrolle der Abacavir-Plasmaspiegel erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq bei Kindern, die weniger als 14 kg wiegen, ist bisher noch nicht erwiesen.

Derzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Triumeq kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Triumeq muss in Trinkwasser dispergiert (sehr fein verteilt) werden. Die Tablette(n) sollte(n) vor dem Einnehmen vollständig in 20 ml Trinkwasser dispergiert sein. Die Tabletten dürfen jedoch nicht zerkaut, zerschnitten oder zerdrückt werden. Die Arzneimitteldosis muss innerhalb von 30 Minuten nach der Zubereitung eingenommen werden. Wenn mehr als 30 Minuten vergangen sind, sollte die Suspension verworfen werden und eine neue Dosis zubereitet werden (siehe Schritt-für-Schritt-Anleitung für die Einnahme).

Überdosierung (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Nach akuter Überdosierung von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin waren keine spezifischen Symptome oder Anzeichen erkennbar, welche über die aufgeführten Nebenwirkungen 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 Triumeq ist keine spezifische Behandlung verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient die jeweils geeignete unterstützende Behandlung erhalten und entsprechend überwacht werden. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obgleich dieses nicht gezielt untersucht wurde. Es ist nicht bekannt, ob Abacavir durch Peritonealdialyse oder durch Hämodialyse entfernt werden kann. 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 die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, 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)***Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation)***

Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (Hypersensitivitätsreaktionen, HSR) assoziiert (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), die für die beiden Wirkstoffe einige gemeinsame Merkmale aufweisen, wie z. B. Fieber und/oder Hautausschlag, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Es ist nicht möglich klinisch festzustellen, ob eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Triumeq durch Abacavir oder Dolutegravir verursacht wird. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden häufiger mit Abacavir beobachtet. Diese verliefen manchmal lebensbedrohlich und in seltenen Fällen tödlich, wenn sie nicht angemessen behandelt wurden. Bei Patienten, die positiv auf das HLA-B*5701-Allel getestet wurden, besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir. Jedoch wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir – mit geringerer Häufigkeit – auch bei Patienten berichtet, die nicht Träger dieses Allels sind.

Deshalb sollte immer Folgendes befolgt werden:

- Vor dem Einleiten der Therapie muss immer der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden.
- Eine Behandlung mit Triumeq sollte niemals bei Patienten mit positivem HLA-B*5701-Status eingeleitet werden, und auch nicht bei Patienten mit negativem HLA-B*5701-Status, bei denen der Verdacht besteht, dass sie bei einer früheren Anwendung eines Abacavir-haltigen Regimes eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir gezeigt haben.
- Triumeq muss sofort abgesetzt werden, selbst bei negativem HLA-B*5701-Status, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird. Wird die Triumeq-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion verzögert abgesetzt, kann dies zu einer unmittelbaren und lebensbedrohlichen Reaktion führen. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, sollte überwacht werden.
- Wurde die Behandlung mit Triumeq wegen des Verdachts auf eine Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt, dürfen Triumeq oder andere Arzneimittel, die Abacavir oder Dolutegravir enthalten, nie wieder eingenommen werden.
- Wird die Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln nach einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion wieder aufgenommen, kann dies zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden führen. Beim Wiederauftreten verlaufen die Symptome in der Regel schwerwiegender als beim ersten Auftreten und es kann zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall und zum Tod kommen.

- Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, sollten angewiesen werden, die verbliebenen Triumeq-Tabletten zu entsorgen, um eine Wiedereinnahme von Abacavir und Dolutegravir zu vermeiden.

Klinische Beschreibung von Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei weniger als 1 % der Patienten, die in klinischen Studien mit Dolutegravir behandelt wurden, beobachtet und waren durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet.

Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir wurden in klinischen Studien und durch Erfahrungen nach der Markteinführung sehr gut untersucht. Die Symptome traten gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit Abacavir auf (die Zeit bis zum Auftreten betrug im Median 11 Tage), allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten.

Fast alle Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir beinhalteten Fieber und/oder Hautausschlag. Andere Anzeichen und Symptome, die als Teil einer Abacavir-Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet wurden, sind im Detail in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen) beschrieben, einschließlich respiratorischer und gastrointestinaler Symptome. Es sollte beachtet werden, dass solche Symptome dazu führen können, dass eine Überempfindlichkeitsreaktion fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis diagnostiziert wird. Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden. Nach dem Absetzen von Abacavir verschwinden diese Symptome für gewöhnlich.

Selten haben Patienten, die Abacavir aus einem anderen Grund als einer Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt hatten, innerhalb von Stunden nach Wiederaufnahme der Abacavir-Therapie eine lebensbedrohliche Reaktion entwickelt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir muss bei diesen Patienten in einem Rahmen vorgenommen werden, in dem eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können 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 Behandlungseffekt auf die Blutlipidwerte und das Gewicht belegt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Lebererkrankungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triumeq bei Patienten mit zugrunde liegenden signifikanten Lebererkrankungen wurden bisher nicht belegt. Triumeq wird bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

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

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C

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

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

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

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind Cytomegalovirus-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (häufig als PCP bezeichnet). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten und, 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 mehrere Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

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

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition in utero

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

Myokardinfarkt

Beobachtungsstudien haben einen Zusammenhang zwischen Myokardinfarkt und der Einnahme von Abacavir gezeigt. In diesen Studien wurden hauptsächlich antiretroviral vorbehandelte Patienten untersucht. Die Daten aus klinischen Studien zeigten eine begrenzte Anzahl von Myokardinfarkten; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann auf Basis dieser Daten nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt zeigen die verfügbaren Daten aus Kohortenstudien und randomisierten Studien einige Inkonsistenzen, so dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Abacavir und dem Risiko für einen Myokardinfarkt weder bestätigt noch widerlegt werden kann. Bis jetzt ist kein biologischer Mechanismus bekannt, der eine potentielle Risikoerhöhung erklären könnte. Wenn Triumeq verschrieben wird, sollten alle modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) minimiert werden.

Osteonekrose

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

von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen, den Arzt aufzusuchen.

Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Triumeq oder jede andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen und andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Deshalb ist weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte erforderlich, die in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

Anwendung bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (nur Triumeq Filmtabletten)

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die Triumeq erhalten, kann die Lamivudin-Exposition (AUC) 1,6- bis 3,3-fach höher sein als bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min. Es gibt keine Sicherheitsdaten aus randomisierten, kontrollierten Studien, in denen Triumeq mit den einzelnen Komponenten bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die eine angepasste Lamivudin-Dosis erhielten, verglichen wurde. In den ursprünglichen Lamivudin-Zulassungsstudien wurden in Kombination mit Zidovudin höhere Lamivudin-Expositionen mit höheren Raten an hämatologischen Toxizitäten assoziiert (Neutropenie und Anämie), obwohl Studienabbrüche aufgrund von Neutropenie oder Anämie bei < 1 % der Patienten auftraten. Andere Lamivudin-assoziierte Nebenwirkungen (wie gastrointestinale und hepatische Beschwerden) können auftreten.

Patienten mit einer anhaltenden Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die Triumeq erhalten, sollten hinsichtlich Lamivudin-assoziiierter Nebenwirkungen (insbesondere hämatologischer Toxizitäten) überwacht werden. Für den Fall, dass eine Neutropenie oder Anämie neu auftritt oder sich verschlechtert, ist eine Dosisanpassung von Lamivudin gemäß der zugrunde liegenden Gebrauchsinformation indiziert. Da diese mit Triumeq nicht erreicht werden kann, sollte Triumeq abgesetzt und die individuellen Komponenten angewendet werden, um das Behandlungsschema zu erstellen.

Arzneimittelresistenz

Triumeq Filmtabletten

Die Anwendung von Triumeq wird für Patienten mit Integrase-Inhibitor-Resistenz nicht empfohlen. Der Grund dafür ist, dass für erwachsene Patienten mit einer Resistenz gegen Integrase-Inhibitoren die empfohlene Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich beträgt und die vorliegenden Daten nicht ausreichen, um eine Dosierungsempfehlung für Dolutegravir bei Integrase-Inhibitor-resistenten Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern zu geben.

Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Die Anwendung von Triumeq wird für Patienten mit Integrase-Inhibitor-Resistenz nicht empfohlen, da die vorliegenden Daten nicht ausreichen, um eine Dosierungsempfehlung für

Dolutegravir bei Integrase-Inhibitor-resistenten Jugendlichen, Kindern und Kleinkindern zu geben.

Arzneimittelwechselwirkungen

Triumeq Filmtabletten

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

Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Die empfohlene Dosis von Dolutegravir sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/Ritonavir angepasst werden.

Beide Formulierungen

Triumeq sollte nicht gleichzeitig mit Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, eingenommen werden. Es wird empfohlen, dass Triumeq 2 Stunden vor oder 6 Stunden nach der Einnahme dieser Arzneimittel eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Bei Einnahme mit einer Mahlzeit können Triumeq und Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten, gleichzeitig eingenommen werden. Wenn Triumeq im nüchternen Zustand eingenommen wird, wird eine Einnahme von calcium-, eisen- oder magnesiumhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln oder Multivitaminpräparaten 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Triumeq empfohlen (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.

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

Triumeq sollte nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin oder Emtricitabin enthalten, es sei denn eine Anpassung

der Dolutegravir-Dosis ist aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln indiziert (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Sonstige Bestandteile

Triumeq 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)

Da Triumeq Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin enthält, sind alle Wechselwirkungen, die für diese einzelnen Wirkstoffe identifiziert wurden, auch für Triumeq relevant. Zwischen Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin werden keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen erwartet.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin

Dolutegravir wird hauptsächlich über Metabolisierung durch die Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 eliminiert. Dolutegravir ist außerdem Substrat von UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-Glycoprotein (P-gp) und dem Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Die gleichzeitige Anwendung von Triumeq und anderen Arzneimitteln, die UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 und/oder P-gp hemmen, kann zu einem Anstieg der Dolutegravir-Plasmakonzentration führen. Arzneimittel, die Induktoren dieser Enzyme oder Transporter sind, können zu einer Abnahme der Dolutegravir-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir führen (siehe Tabelle 3-30).

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Antazida reduziert (siehe Tabelle 3-27).

Abacavir wird durch UGT (UGT2B7) und die Alkoholdehydrogenase metabolisiert; die gleichzeitige Einnahme von Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin und Phenytoin) oder Inhibitoren (z. B. Valproinsäure) der UGT-Enzyme oder von Substanzen, die durch die Alkoholdehydrogenase eliminiert werden, kann die Abacavir-Exposition verändern.

Lamivudin wird renal ausgeschieden. Die aktive renale Ausscheidung von Lamivudin in den Urin wird durch den OCT2- und Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (MATE1 und MATE2-K) vermittelt. Es hat sich gezeigt, dass Trimethoprim (ein Inhibitor dieser Arzneimitteltransporter) die Plasmakonzentration von Lamivudin erhöht, der resultierende Anstieg war jedoch klinisch nicht signifikant (siehe Tabelle 3-27). Dolutegravir ist zwar ein OCT2- und MATE1-Inhibitor; basierend auf einem Studienvergleich sind jedoch die Lamivudin-Konzentrationen mit und ohne gleichzeitige Einnahme von Dolutegravir vergleichbar, was darauf hindeutet, dass Dolutegravir *in vivo* keinen Einfluss auf die Lamivudin-Exposition hat. Lamivudin ist auch ein Substrat des hepatischen Aufnahmetransporters OCT1. Da die hepatische Elimination bei der Clearance von Lamivudin

eine geringe Rolle spielt, ist es unwahrscheinlich, dass eine Arzneimittelwechselwirkung aufgrund der Hemmung von OCT1 klinisch signifikant ist.

Obwohl Abacavir und Lamivudin *in vitro* Substrate von BCRP und P-gp sind, ist es unter Berücksichtigung der hohen absoluten Bioverfügbarkeit von Abacavir und Lamivudin (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) unwahrscheinlich, dass Inhibitoren dieser Efflux-Transporter einen klinisch relevanten Einfluss auf die Abacavir- oder Lamivudin-Konzentrationen haben.

Einfluss von Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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

In vitro hemmt Dolutegravir die renalen Transporter OCT2 und MATE1. *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) (siehe Tabelle 3-27).

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.

In vitro kann Abacavir potenziell zu einer Hemmung von CYP1A1 führen und zeigte ein geringfügiges Potenzial, durch Cytochrom P450 3A4 vermittelte Metabolisierungen zu inhibieren. Abacavir war ein Inhibitor von MATE1; die klinischen Auswirkungen sind nicht bekannt.

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

Bekanntes und theoretische Wechselwirkungen mit einer Auswahl antiretroviraler und nicht antiretroviraler Arzneimittel sind in Tabelle 3-27 aufgeführt.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Dolutegravir, Abacavir, Lamivudin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 3-27 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-

Kurve, „C_{max}“ maximale beobachtete Konzentration und „C_τ“ die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls. Die in Tabelle 3-27 aufgeführten Wechselwirkungen sollten nicht als vollständig, sondern als repräsentativ für die untersuchten Arzneimittelklassen angesehen werden.

Tabelle 3-27: Arzneimittelwechselwirkungen von Triumeq

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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
		<p>Dolutegravir. Für Patienten, die Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren einnehmen, sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir angepasst werden.</p> <p>Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:</p> <p>Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 3-26 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>
Lopinavir + Ritonavir + Etravirin/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 7 % C_τ ↑ 28 %</p> <p>Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔</p>	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir + Ritonavir + Etravirin/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % C_τ ↓ 36 %</p> <p>Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔</p>	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Efavirenz/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % C_τ ↓ 75 %</p> <p>Efavirenz ↔ (historische Kontrollen) (Induktion der Enzyme UGT1A1 and CYP3A)</p>	<p><i>Triumeq Filmtabletten:</i></p> <p>Bei der gleichzeitigen Anwendung von Efavirenz beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Efavirenz ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
		<p>zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:</i></p> <p>Bei der gleichzeitigen Anwendung von Efavirenz sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir angepasst werden.</p> <p>Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:</p> <p>Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 3-26 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>
Nevirapin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Aufgrund der Induktion wird eine Reduktion der Exposition erwartet, die mit der bei Efavirenz beobachteten vergleichbar ist.)	<p><i>Triumeq Filmtabletten:</i></p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin kann durch die Enzyminduktion die Plasmakonzentration von Dolutegravir verringern und wurde nicht untersucht. Der Einfluss von Nevirapin auf die Dolutegravir-Exposition ist wahrscheinlich gleich oder geringer als der von Efavirenz. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Nevirapin beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
		<p>die Dauer der Koadministration mit Nevirapin ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:</i></p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Nevirapin kann durch die Enzyminduktion die Plasmakonzentration von Dolutegravir verringern und wurde nicht untersucht. Der Einfluss von Nevirapin auf die Dolutegravir-Exposition ist wahrscheinlich gleich oder geringer als der von Efavirenz. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Nevirapin sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir angepasst werden.</p> <p><i>Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:</i></p> <p>Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 3-26 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
	Rilpivirin ↔	
<i>Nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔	Wenn Triumeq mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren kombiniert wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Emtricitabin, Didanosin, Stavudin, Zidovudin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.	Triumeq wird nicht für die Anwendung in Kombination mit Emtricitabin-haltigen Produkten empfohlen, da sowohl Lamivudin (in Triumeq) als auch Emtricitabin Cytidin-Analoga sind (d. h. Risiko intrazellulärer Wechselwirkungen, (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)).
<i>Protease-Inhibitoren</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Atazanavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Tipranavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _t ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	<p><i>Triumeq Filmtabletten:</i> Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tipranavir/Ritonavir beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Tipranavir/Ritonavir ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:</i> Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tipranavir/Ritonavir sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir angepasst werden.</p> <p>Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg: Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 3-26 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>
Fosamprenavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 %	Fosamprenavir/Ritonavir senkt die Dolutegravir-Konzentration. Basierend auf begrenzten Daten führte dies in Phase-III-Studien

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
	C_{τ} ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	jedoch nicht zu einer geringeren Wirksamkeit. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lopinavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C_{\max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lopinavir + Ritonavir/ Abacavir	Abacavir AUC ↓ 32 %	
Darunavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C_{\max} ↓ 11 % C_{τ} ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Andere antivirale Arzneimittel</i>		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C_{\max} ↑ 29 % C_{τ} ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir veränderte die Plasmakonzentration von Dolutegravir nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Dolutegravir veränderte die Plasmakonzentration von Daclatasvir nicht. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Antiinfektiva		
<p>Trimethoprim/ Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Abacavir</p> <p>Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg einmal täglich über 5 Tage/300 mg Einzeldosis)</p>	<p>Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.</p> <p>Lamivudin: AUC ↑ 43 % C_{max} ↑ 7 %</p> <p>Trimethoprim: AUC ↔</p> <p>Sulfamethoxazol: AUC ↔</p> <p>(Hemmung der Transporter organischer Kationen)</p>	<p>Eine Anpassung der Triumeq-Dosis ist nicht erforderlich, es sei denn, der Patient hat eine Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>
Mittel gegen Mykobakterien		
Rifampicin/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_τ ↓ 72 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)</p>	<p><i>Triumeq Filmtabletten:</i> Bei der gleichzeitigen Anwendung von Rifampicin beträgt die Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Rifampicin ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
		<p>Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:</i></p> <p>Bei der gleichzeitigen Anwendung von Rifampicin sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir angepasst werden.</p> <p>Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:</p> <p>Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 3-26 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Antiepileptika		
Carbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	<p><i>Triumeq Filmtabletten:</i></p> <p>Die empfohlene Dosis von Dolutegravir beträgt zweimal täglich 50 mg, wenn es gleichzeitig mit Carbamazepin angewendet wird. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Carbamazepin ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
		<p>Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:</i></p> <p>Die empfohlene Dosis von Dolutegravir sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Carbamazepin angepasst werden.</p> <p>Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:</p> <p>Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 3-26 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>
Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	<p><i>Triumeq Filmtabletten:</i></p> <p>Die empfohlene Dosis von Dolutegravir beträgt zweimal täglich 50 mg, wenn es gleichzeitig mit diesen Induktoren des Metabolismus angewendet wird. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit diesen Induktoren des Metabolismus ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
		<p><i>Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:</i></p> <p>Die empfohlene Dosis von Dolutegravir sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Induktoren des Metabolismus angepasst werden.</p> <p>Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:</p> <p>Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 3-26 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>
Antihistaminika (Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten)		
Ranitidin	<p>Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.</p> <p>Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.</p>	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Cimetidin	<p>Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.</p> <p>Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.</p>	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Zytotoxische Arzneimittel		
Cladribin/Lamivudin	<p>Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.</p> <p><i>In vitro</i> hemmt Lamivudin die intrazelluläre</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Triumeq und Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
	Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin.	
Opioide		
Methadon/Abacavir (40 bis 90 mg einmal täglich über 14 Tage/600 mg Einzeldosis, dann 600 mg zweimal täglich über 14 Tage)	Abacavir: AUC ↔ C _{max} ↓ 35 % Methadon: CL/F ↑ 22 %	Eine Anpassung der Methadon-Dosis ist bei der Mehrzahl der Patienten wahrscheinlich nicht notwendig; gelegentlich kann jedoch eine Adjustierung der Methadon-Dosis erforderlich sein.
Retinoide		
Retinoid-Verbindungen (z. B. Isotretinoin)	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Wechselwirkungen sind aufgrund des gemeinsamen Verstoffwechslungsweges über die Alkoholdehydrogenase möglich (Abacavir-Komponente).	Es sind keine ausreichenden Daten vorhanden, um eine Anpassung der Dosis empfehlen zu können.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
<i>Sonstiges</i>		
<i>Alkohol</i>		
Ethanol/Dolutegravir Ethanol/Lamivudin Ethanol/Abacavir (0,7 g/kg Einzeldosis/600 mg Einzeldosis)	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht (Hemmung der Alkohol-Dehydrogenase) Abacavir: AUC ↑ 41 % Ethanol: AUC ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitol-Lösung (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudin	300 mg Einzeldosis Lamivudin Lösung zum Einnehmen Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Die dauerhafte Anwendung von Triumeq zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.
<i>Kaliumkanalblocker</i>		
Fampridin (auch als Dalfampridin bekannt)/Dolutegravir	Fampridin ↑	Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir kann zu Krampfanfällen führen, da durch die Hemmung des OCT2-Transporters erhöhte Fampridin-Plasmakonzentrationen auftreten können; die gleichzeitige

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
		Anwendung wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Fampridin mit Triumeq ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).
<i>Antazida und Ergänzungsmittel</i>		
Magnesium-/aluminiumhaltige Antazida/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Magnesium- und aluminiumhaltige Antazida sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Triumeq eingenommen werden (mindestens 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Triumeq).
Calciumhaltige Ergänzungsmittel/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	- Bei Einnahme mit einer Mahlzeit können Triumeq und Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten, gleichzeitig eingenommen werden.
Eisenhaltige Ergänzungsmittel/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	- Wenn Triumeq im nüchternen Zustand eingenommen wird, sollten solche Nahrungsergänzungsmittel mindestens 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Triumeq eingenommen werden.
Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 %	Die angegebene Abnahme der Dolutegravir-Exposition wurde bei der Einnahme von Dolutegravir und diesen Nahrungsergänzungsmitteln im Nüchternzustand beobachtet. Nach einer Mahlzeit wurden die Änderungen hinsichtlich der Exposition bei gleichzeitiger Einnahme von calcium- oder eisenhaltigen Nahrungs-

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
		ergänzungsmitteln durch die Wechselwirkung mit der Nahrung modifiziert; dies führte zu einer Exposition, die der von Dolutegravir bei Einnahme im nüchternen Zustand ähnelt.
<i>Kortikosteroide</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Bei gleichzeitiger Anwendung mit einmal täglich 50 mg Dolutegravir: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Bei gleichzeitiger Anwendung mit zweimal täglich 50 mg Dolutegravir: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels aufrecht zu halten. Bei Patienten mit 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 der Fachinformation).
<i>Phytopharmaka</i>		
Johanniskraut/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine	<i>Triumeq Filmtabletten:</i> Die empfohlene Dosis von Dolutegravir beträgt zweimal täglich 50 mg, wenn es zusammen mit Johanniskraut

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
	Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	<p>angewendet wird. Da es sich bei Triumeq um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Johanniskraut ungefähr 12 Stunden nach Triumeq eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Einzelpräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p><i>Triumeq Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen:</i></p> <p>Die empfohlene Dosis von Dolutegravir sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit Johanniskraut angepasst werden.</p> <p>Kinder mit einem Gewicht von mindestens 14 kg bis weniger als 25 kg:</p> <p>Die Dosierungsempfehlungen sind in Tabelle 3-26 aufgeführt (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) und Norelgestromin (NGMN)/Dolutegravir	<p>Wirkung von Dolutegravir:</p> <p>EE ↔ AUC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 %</p> <p>Wirkung von Dolutegravir:</p>	Dolutegravir hat keinen pharmakodynamischen Effekt auf das Luteinisierende Hormon (LH), das Follikelstimulierende Hormon (FSH) und Progesteron. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Einnahme von Triumeq nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
	NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	
<i>Antihypertensivum</i>		
Riociguat/Abacavir	Riociguat ↑ Abacavir hemmt <i>in vitro</i> CYP1A1. Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis Riociguat (0,5 mg) bei HIV-Patienten, die Triumeq erhielten, führte zu einer ungefähr dreimal höheren AUC _(0-∞) von Riociguat im Vergleich zur historisch dokumentierten AUC _(0-∞) von Riociguat bei gesunden Patienten.	Die Dosis von Riociguat muss gegebenenfalls reduziert werden. Ziehen Sie die Fachinformation von Riociguat für Dosierungsempfehlungen zu Rate.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Die häufigsten Nebenwirkungen, die in Zusammenhang mit Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin berichtet wurden, waren Übelkeit (12 %), Schlaflosigkeit (7 %), Schwindel (6 %) und Kopfschmerzen (6 %).

Viele der in der Tabelle 3-28 aufgelisteten Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Lethargie, Hautausschlag) treten häufig bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir auf. Daher müssen Patienten, bei denen eines oder mehrere dieser Symptome auftreten, sorgfältig auf das Vorhandensein dieser Überempfindlichkeitsreaktion hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Sehr selten wurde über Fälle

von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch epidermaler Nekrolyse berichtet, bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir nicht ausgeschlossen werden konnte. In solchen Fällen sollten Abacavir-haltige Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden.

Die schwerwiegendste unerwünschte Reaktion, die mit der Behandlung mit Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin im Zusammenhang steht und bei einzelnen Patienten auftrat, war eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hautausschlag und schwerer Leberbeteiligung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation und die Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen in diesem Abschnitt).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung mit den Wirkstoffkomponenten von Triumeq sind in Tabelle 3-28 nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 3-28: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen, die mit der Kombination aus Dolutegravir + Abacavir/Lamivudin assoziiert sind und in einer Analyse von gepoolten Daten aus Phase-IIIb- bis Phase-IIIb-Studien oder Erfahrungen nach der Markteinführung ermittelt wurden sowie Nebenwirkungen auf die Behandlung mit Dolutegravir, Abacavir und Lamivudin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung.

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>	
Gelegentlich:	Neutropenie ¹ , Anämie ¹ , Thrombozytopenie ¹
Sehr selten:	Aplastische Anämie ¹
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	
Häufig:	Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
Gelegentlich:	Immun-Rekonstitutions-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	
Häufig:	Anorexie ¹
Gelegentlich:	Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie
Sehr selten:	Laktatazidose ¹

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	
Sehr häufig:	Schlaflosigkeit
Häufig:	Anormale Träume, Depression, Angstzustände ¹ , Albträume, Schlafstörungen
Gelegentlich:	Suizidgedanken oder Suizidversuch (insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte), Panikattacke
Selten:	Vollendeter Suizid (insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte)
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel, Schläfrigkeit, Lethargie ¹
Sehr selten:	Periphere Neuropathie ¹ , Parästhesie ¹
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:</i>	
Häufig:	Husten ¹ , nasale Symptome ¹
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Sehr häufig:	Übelkeit, Durchfall
Häufig:	Erbrechen, Blähungen, abdominale Schmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Bauchblähung, abdominale Beschwerden, gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie
Selten:	Pankreatitis ¹
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	
Häufig:	Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)
Gelegentlich:	Hepatitis
Selten:	Akutes Leberversagen ¹ , erhöhtes Bilirubin ²
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:</i>	
Häufig:	Hautausschlag, Pruritus, Haarausfall ¹
Sehr selten:	Erythema multiforme ¹ , Stevens-Johnson-Syndrom ¹ , toxisch epidermale Nekrolyse ¹

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i>	
Häufig:	Arthralgie ¹ , Muskelbeschwerden ¹ (einschließlich Myalgie ¹)
Selten:	Rhabdomyolyse ¹
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Sehr häufig:	Abgeschlagenheit (<i>Fatigue</i>)
Häufig:	Asthenie, Fieber ¹ , allgemeines Unwohlsein ¹
<i>Untersuchungen:</i>	
Häufig:	Anstieg der Kreatin-Phosphokinase (CPK), erhöhtes Gewicht
Selten:	Anstieg der Amylase ¹
¹ Diese Nebenwirkung wurde in klinischen Studien oder durch Erfahrungen nach der Markteinführung von Dolutegravir, Abacavir oder Lamivudin bei der Anwendung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln oder durch Erfahrungen mit Triumeq nach der Markteinführung identifiziert. ² In Kombination mit erhöhten Transaminasen.	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeitsreaktionen

Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR) assoziiert, die häufiger unter Abacavir beobachtet wurde. Die Überempfindlichkeitsreaktionen, die bei jedem dieser Arzneimittel (wie unten beschrieben) beobachtet wurden, weisen einige gemeinsame Merkmale wie z. B. Fieber und/oder Hautausschlag auf, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Die Zeit bis zum Auftreten betrug üblicherweise 10-14 Tage sowohl für Abacavir- als auch für Dolutegravir-assoziierte Reaktionen, obgleich Reaktionen auf Abacavir zu jeder Zeit während der Therapie auftreten können. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion klinisch nicht ausgeschlossen werden kann, muss die Behandlung mit Triumeq sofort abgebrochen werden, und eine Therapie mit Triumeq oder anderen Abacavir- oder Dolutegravir-haltigen Arzneimitteln darf nie wieder aufgenommen werden. Bitte beachten Sie die weiteren Details in Abschnitt 4.4 der Fachinformation bezüglich Behandlung der Patienten im Falle einer vermuteten HSR auf Triumeq.

Überempfindlichkeit gegen Dolutegravir

Zu den Symptomen zählen Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen.

Überempfindlichkeit gegen Abacavir

Die Anzeichen und Symptome dieser Überempfindlichkeitsreaktion sind unten aufgelistet. Diese wurden entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet. Die Anzeichen und Symptome, die bei mindestens 10 % der Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion berichtet wurden, sind fett gedruckt.

Bei fast allen Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen traten Fieber und/oder Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell) als Teil des Syndroms auf, jedoch traten auch Überempfindlichkeitsreaktionen ohne Fieber oder Hautausschlag auf. Zu den weiteren typischen Symptomen gehören gastrointestinale oder respiratorische Symptome oder Allgemeinsymptome wie Lethargie oder allgemeines Unwohlsein.

Tabelle 3-29: Anzeichen und Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Abacavir

<i>Haut</i>	Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell)
<i>Gastrointestinaltrakt</i>	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Geschwüre im Mund
<i>Atemwege</i>	Dyspnoe, Husten, Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, respiratorische Insuffizienz
<i>Sonstiges</i>	Fieber, Lethargie, allgemeines Unwohlsein, Ödeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie
<i>Neurologisches System/Psych</i> e	Kopfschmerzen, Parästhesie
<i>Blutbild</i>	Lymphopenie
<i>Leber/Pankreas</i>	Erhöhte Leberfunktionswerte, Hepatitis, Leberversagen
<i>Muskel- und Skelettsystem</i>	Myalgie, selten Myolyse, Arthralgie, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte
<i>Urogenitaltrakt</i>	Erhöhte Kreatinin-Werte, Nierenversagen

Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden und führten in seltenen Fällen zum Tod.

Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Überempfindlichkeitsreaktion verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann möglicherweise zu lebensbedrohlichem

Blutdruckabfall und zum Tod führen. Ähnliche Reaktionen traten in seltenen Fällen nach Wiederaufnahme der Therapie mit Abacavir auch bei Patienten auf, die vor dem Absetzen der Abacavir-Therapie nur eines der typischen Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe oben) zeigten; und in sehr seltenen Fällen wurden sie auch nach Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten beschrieben, die vorher keine Symptome einer HSR gezeigt hatten (d. h. bei Patienten bei denen davon ausgegangen wurde, dass sie Abacavir vertragen).

Metabolische Parameter

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

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (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. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel, und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Änderungen der Laborwerte

Innerhalb der ersten Behandlungswoche mit Dolutegravir traten erhöhte Serum-Kreatininwerte auf, die über 96 Wochen stabil blieben. In der Studie SINGLE wurde nach 96 Behandlungswochen eine mittlere Änderung von 12,6 µmol/l gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant erachtet, da sie nicht auf eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate zurückgehen.

Bei der Dolutegravir-Therapie wurde auch über asymptomatische Anstiege der Kreatin-Phosphokinase-Werte, hauptsächlich in Verbindung mit sportlicher Betätigung, berichtet.

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

In die Phase-III-Studien mit Dolutegravir konnten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion eingeschlossen werden, sofern die Ausgangswerte der Leberfunktionstests nicht über dem 5-Fachen 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 Subgruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in allen Behandlungsarmen die Rate von AST- und ALT-Wertveränderungen höher war.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Effekten von Triumeq in der pädiatrischen Patientengruppe vor. Die Einzelwirkstoffe wurden bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen untersucht.

Basierend auf den verfügbaren Daten mit Dolutegravir, das in Kombination mit anderen retroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen angewendet wurde, wurden keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken festgestellt, die über die bei Erwachsenen beobachteten Risiken hinausgehen.

Die Einzelpräparate von Abacavir und Lamivudin wurden separat untersucht und als duales Nukleosid-Hintergrundregime in der antiretroviralen Kombinationstherapie zur Behandlung von antiretroviral nicht vorbehandelten und antiretroviral vorbehandelten HIV-infizierten pädiatrischen Patienten angewendet (die Daten zur Anwendung von Abacavir und Lamivudin bei Kleinkindern im Alter von unter drei Monaten sind begrenzt). Es 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 sollte Triumeq von Ärzt*innen verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzen (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.

Gemäß der Angaben in Part V.3 im Risk-Management-Plan („Summary of risk minimisation measures“) enthält jede Packung des Arzneimittels Triumeq als zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung eine Warnhinweiskarte für Patienten (Patientenkarte zur sicheren Anwendung) und eine Packungsbeilage mit Informationen über das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion auf Abacavir (4).

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 3-30 werden die einzelnen identifizierten Risiken aufgeführt und angegeben, wie die Maßnahmen zur Risikominimierung in der Fachinformation für Triumeq umgesetzt sind (1, 2). 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). In kursiver Schrift sind zusätzlich die entsprechenden Passagen aus den Fachinformation zu Triumeq eingefügt, soweit sie für Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren relevant sind (1, 2).

Tabelle 3-30: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR)	Die Kontraindikation bei Patienten, die überempfindlich auf ABC reagieren, ist in Abschnitt 4.3 der Fachinformation enthalten. Ein Warnhinweis mit Rahmen zur Überempfindlichkeitsreaktion ist im Abschnitt 4.4 der Fachinformation enthalten. Die Überempfindlichkeits-

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
(Identifiziertes Risiko für ABC)	<p>reaktion als Nebenwirkung ist in Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.</p> <p>Aus Abschnitt 4.3 der Fachinformation (Gegenanzeigen): <i>Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.</i></p> <p><i>Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, 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).</i></p> <p>Aus Abschnitt 4.4 der Fachinformation (Warnhinweise; in der Fachinformation mit Rahmen versehen): <u><i>Überempfindlichkeitsreaktionen (siehe auch Abschnitt 4.8 der Fachinformation)</i></u></p> <p><i>Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen (Hypersensitivitätsreaktionen, HSR) assoziiert (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), die für die beiden Wirkstoffe einige gemeinsame Merkmale wie z. B. Fieber und/oder Hautausschlag aufweisen, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Es ist nicht möglich klinisch festzustellen, ob eine Überempfindlichkeitsreaktion auf Triumeq durch Abacavir oder Dolutegravir verursacht wird. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden häufiger mit Abacavir beobachtet. Diese verliefen manchmal lebensbedrohlich und in seltenen Fällen tödlich, wenn sie nicht angemessen behandelt wurden. Bei Patienten, die positiv auf das HLA-B*5701-Allel getestet wurden, besteht ein hohes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir. Jedoch wurden Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir – mit geringerer Häufigkeit – auch bei Patienten berichtet, die nicht Träger dieses Allels sind.</i></p> <p><i>Deshalb sollte immer Folgendes befolgt werden:</i></p> <p><i>– Vor dem Einleiten der Therapie muss immer der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden.</i></p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>– Eine Behandlung mit Triumeq sollte niemals bei Patienten mit positivem HLA-B*5701-Status eingeleitet werden, und auch nicht bei Patienten mit negativem HLA-B*5701-Status, bei denen der Verdacht besteht, dass sie bei einer früheren Anwendung eines Abacavir-haltigen Regimes eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir gezeigt haben.</p> <p>– Triumeq muss sofort abgesetzt werden, selbst bei negativem HLA-B*5701-Status, wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird. Wird die Triumeq-Behandlung nach Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion verzögert abgesetzt, kann dies zu einer unmittelbaren und lebensbedrohlichen Reaktion führen. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, sollte überwacht werden.</p> <p>– Wurde die Behandlung mit Triumeq wegen des Verdachts auf eine Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt, dürfen Triumeq oder andere Arzneimittel, die Abacavir oder Dolutegravir enthalten, nie wieder eingenommen werden.</p> <p>– Wird die Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln nach einer vermuteten Überempfindlichkeitsreaktion wieder aufgenommen, kann dies zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden führen. Beim Wiederauftreten verlaufen die Symptome in der Regel schwerwiegender als beim ersten Auftreten und es kann zu einem lebensbedrohlichen Blutdruckabfall und zum Tod kommen.</p> <p>– Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, sollten angewiesen werden, die verbliebenen Triumeq-Tabletten zu entsorgen, um eine Wiedereinnahme von Abacavir und Dolutegravir zu vermeiden.</p> <p><u>Klinische Beschreibung von Überempfindlichkeitsreaktionen</u></p> <p>Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei weniger als 1 % der Patienten, die in klinischen Studien mit Dolutegravir behandelt wurden, beobachtet und waren durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet.</p> <p>Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir wurden in klinischen Studien und durch Erfahrungen nach der Markteinführung sehr gut untersucht. Die Symptome traten</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>gewöhnlich innerhalb der ersten sechs Wochen nach Beginn der Behandlung mit Abacavir auf (die Zeit bis zum Auftreten betrug im Median 11 Tage), allerdings können diese Reaktionen zu jeder Zeit während der Therapie auftreten.</p> <p>Fast alle Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Abacavir beinhalteten Fieber und/oder Hautausschlag. Andere Anzeichen und Symptome, die als Teil einer Abacavir-Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet wurden, sind im Detail in Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen) beschrieben, einschließlich respiratorischer und gastrointestinaler Symptome. Es sollte beachtet werden, dass solche Symptome dazu führen können, dass eine Überempfindlichkeitsreaktion fälschlicherweise als respiratorische Erkrankung (Pneumonie, Bronchitis, Pharyngitis) oder Gastroenteritis diagnostiziert wird. Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden. Nach dem Absetzen von Abacavir verschwinden diese Symptome für gewöhnlich.</p> <p>Selten haben Patienten, die Abacavir aus einem anderen Grund als einer Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt hatten, innerhalb von Stunden nach Wiederaufnahme der Abacavir-Therapie eine lebensbedrohliche Reaktion entwickelt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir muss bei diesen Patienten in einem Rahmen vorgenommen werden, in dem eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.</p> <p>Aus Abschnitt 4.8 der Fachinformation (Nebenwirkungen): <u>Überempfindlichkeitsreaktionen</u></p> <p>Sowohl Abacavir als auch Dolutegravir sind mit dem Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion (Hypersensitivitätsreaktion, HSR) assoziiert, die häufiger unter Abacavir beobachtet wurde. Die Überempfindlichkeitsreaktionen, die bei jedem dieser Arzneimittel (wie unten beschrieben) beobachtet wurden, weisen einige gemeinsame Merkmale wie z. B. Fieber und/oder Hautausschlag auf, verbunden mit weiteren Symptomen, die auf eine Multiorganbeteiligung hinweisen. Die Zeit bis zum Auftreten betrug üblicherweise 10–14 Tage sowohl für Abacavir- als auch für Dolutegravir-assozierte Reaktionen, obgleich Reaktionen auf Abacavir</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>zu jeder Zeit während der Therapie auftreten können. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion klinisch nicht ausgeschlossen werden kann, muss die Behandlung mit Triumeq sofort abgebrochen werden, und eine Therapie mit Triumeq oder anderen Abacavir- oder Dolutegravir-haltigen Arzneimitteln darf nie wieder aufgenommen werden. Bitte beachten Sie die weiteren Details in Abschnitt 4.4 der Fachinformation bezüglich Behandlung der Patienten im Falle einer vermuteten HSR auf Triumeq.</p> <p><u>Überempfindlichkeit gegen Dolutegravir</u> Zu den Symptomen zählen Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen.</p> <p><u>Überempfindlichkeit gegen Abacavir</u> Die Anzeichen und Symptome dieser Überempfindlichkeitsreaktion sind unten aufgelistet. Diese wurden entweder in klinischen Studien oder nach der Markteinführung beobachtet. Die Anzeichen und Symptome, die bei mindestens 10 % der Patienten mit einer Überempfindlichkeitsreaktion berichtet wurden, sind fett gedruckt. Bei fast allen Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen traten Fieber und/oder Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell) als Teil des Syndroms auf, jedoch traten auch Überempfindlichkeitsreaktionen ohne Fieber oder Hautausschlag auf. Zu den weiteren typischen Symptomen gehören gastrointestinale oder respiratorische Symptome oder Allgemeinsymptome wie Lethargie oder allgemeines Unwohlsein.</p> <p>Haut: Hautausschlag (für gewöhnlich makulopapulös oder urtikariell)</p> <p>Gastrointestinaltrakt: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Geschwüre im Mund</p> <p>Atemwege: Dyspnoe, Husten, Halsschmerzen, akutes Atemnotsyndrom bei Erwachsenen, respiratorische Insuffizienz</p> <p>Sonstiges: Fieber, Lethargie, allgemeines Unwohlsein, Ödeme, Lymphadenopathie, Hypotonie, Konjunktivitis, Anaphylaxie</p> <p>Neurologisches System/Psyche: Kopfschmerzen, Parästhesie</p> <p>Blutbild: Lymphopenie</p>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>Leber/Pankreas: Erhöhte Leberfunktionswerte, Hepatitis, Leberversagen</i></p> <p><i>Muskel- und Skelettsystem: Myalgie, selten Myolyse, Arthralgie, erhöhte Kreatin-Phosphokinase-Werte</i></p> <p><i>Urogenitaltrakt: Erhöhte Kreatinin-Werte, Nierenversagen</i></p> <p><i>Die mit einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion verbundenen Symptome verschlechtern sich bei Fortsetzen der Behandlung und können lebensbedrohlich werden und führten in seltenen Fällen zum Tod. Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir nach einer Überempfindlichkeitsreaktion gegen Abacavir führt zu einem prompten Wiederauftreten der Symptome innerhalb von Stunden. Das Wiederauftreten der Überempfindlichkeitsreaktion verläuft in der Regel schwerwiegender als die Erstmanifestation und kann möglicherweise zu lebensbedrohlichem Blutdruckabfall und zum Tod führen. Ähnliche Reaktionen traten in seltenen Fällen nach Wiederaufnahme der Therapie mit Abacavir auch bei Patienten auf, die vor dem Absetzen der Abacavir-Therapie nur eines der typischen Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion (siehe oben) zeigten; und in sehr seltenen Fällen wurden sie auch nach Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten beschrieben, die vorher keine Symptome einer HSR gezeigt hatten (d. h. bei Patienten bei denen davon ausgegangen wurde, dass sie Abacavir vertragen).</i></p> <p><u>Weitere Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung über die Produktinformation hinaus</u></p> <p>Das Arzneimittel ist verschreibungspflichtig. Die Therapie sollte von Ärzt*innen verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzen.</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 0 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 Triumeq, 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 Triumeq (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 Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023.
2. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand: Februar 2023.
3. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) – Produktinformation Triumeq (INN: dolutegravir/abacavir/lamivudine). Stand: Februar 2023.
4. ViiV Healthcare BV. European Union Risk Management Plan (EU-RMP) for Triumeq (dolutegravir/abacavir/lamivudine). Version 21. 2022.

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 3-31 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 3-31 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 3-31: 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	HLA-Bestimmung	„Vor Beginn der Behandlung mit Abacavir-haltigen Arzneimitteln sollte unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit jeder HIV-infizierte Patient auf das Vorhandensein des HLA-B*5701-Allels hin untersucht werden“ (Abschnitt 4.1 der Fachinformation)	ja
2	Dokumentation des HLA-B*5701-Status	„Vor dem Einleiten der Therapie muss immer der HLA-B*5701-Status dokumentiert werden.“ (Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Überempfindlichkeitsreaktionen)	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)
3	Überwachung des klinischen Zustandes	<p>„Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, sollte überwacht werden.“ (Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Überempfindlichkeitsreaktionen)</p> <p>"Selten haben Patienten, die Abacavir aus einem anderen Grund als einer Überempfindlichkeitsreaktion abgesetzt hatten, innerhalb von Stunden nach Wiederaufnahme der Abacavir-Therapie eine lebensbedrohliche Reaktion entwickelt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation, Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Abacavir muss bei diesen Patienten in einem Rahmen vorgenommen werden, in dem eine rasche medizinische Hilfe gewährleistet ist.“ (Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Überempfindlichkeitsreaktionen)</p> <p>„Viele der in der Tabelle 3-28 aufgelisteten Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Fieber, Lethargie, Hautausschlag) treten häufig bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir auf. Daher müssen Patienten, bei denen eines oder mehrere dieser Symptome auftreten, sorgfältig auf das Vorhandensein dieser Überempfindlichkeitsreaktion hin untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Sehr selten wurde über Fälle von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxisch epidermaler Nekrolyse berichtet, bei denen eine Überempfindlichkeit gegenüber Abacavir nicht ausgeschlossen werden konnte. In solchen Fällen sollten Abacavir-haltige Arzneimittel dauerhaft</p>	nein ²

² Ausnahme: Infolge einer Überempfindlichkeitsreaktion.

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)
		<p>abgesetzt werden.“ (Abschnitt 4.8 der Fachinformation)</p> <p>„Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient die jeweils geeignete unterstützende Behandlung erhalten und entsprechend überwacht werden.“ (Abschnitt 4.9 der Fachinformation)</p>	
4	Überwachung der Leberfunktion	<p>„Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 5-6) ist eine engmaschige Überwachung und, sofern möglich, die Kontrolle der Abacavir-Plasmaspiegel erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).“ (Abschnitt 4.2 der Fachinformation, Leberfunktionsstörung)</p> <p>„Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion, einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis, zeigen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen und sollten entsprechend der klinischen Praxis überwacht werden. Sofern bei diesen Patienten Symptome einer Verschlechterung der Lebererkrankung auftreten, muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.“ (Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Lebererkrankungen)</p> <p>„Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die Leberlaborwerte zu überwachen.“ (Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C)</p>	ja
5	Blutlipid-/ 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 der Fachinformation, Gewicht und metabolische Parameter)</p>	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)
6	Maßnahmen bei chronischer Hepatitis B oder C	<p>„Falls Triumeq bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion angewendet wird, ist in der Regel ein zusätzliches antivirales Arzneimittel erforderlich. Entsprechende Hinweise sind den Therapieleitlinien zu entnehmen. Wenn Triumeq bei Patienten mit Hepatitis-B-Virus-Koinfektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle sowohl der Leberfunktionswerte als auch der HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann.“</p> <p>(Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C)</p>	ja
7	Myokardinfarktvorsorge	<p>„Wenn Triumeq verschrieben wird, sollten alle modifizierbaren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) minimiert werden.“</p> <p>(Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Myokardinfarkt)</p>	ja
8	Patientenaufklärung	<p>„Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Triumeq oder jede andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen und andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Deshalb ist weiterhin eine engmaschige klinische Überwachung durch Ärzte erforderlich, die in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.“</p> <p>(Abschnitt 4.4 der Fachinformation, opportunistische Infektionen)</p> <p>„Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder</p>	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)
		<p>Schwierigkeiten bei Bewegungen, den Arzt aufzusuchen.“ (Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Osteonekrose)</p> <p>„Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Dolutegravir über Schwindel berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Triumeq sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beachtet werden.“ (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)</p>	
7	Überwachung Nierenfunktion	<p>„Patienten mit einer anhaltenden Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die Triumeq erhalten, sollten hinsichtlich Lamivudin-assoziiierter Nebenwirkungen (insbesondere hämatologischer Toxizitäten) überwacht werden. Für den Fall, dass eine Neutropenie oder Anämie neu auftritt oder sich verschlechtert, ist eine Dosisanpassung von Lamivudin gemäß der zugrunde liegenden Gebrauchsinformation indiziert. Da diese mit Triumeq nicht erreicht werden kann, sollte Triumeq abgesetzt und die individuellen Komponenten angewendet werden, um das Behandlungsschema zu erstellen.“ (Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Anwendung bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung)</p> <p>„Metformin wird renal ausgeschieden; deshalb ist es wichtig, bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir die Nierenfunktion zu überwachen.“ (Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Arzneimittelwechselwirkungen)</p>	Ja
Quelle: (1, 2). Angaben zu Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter nicht enthalten, da diese für die Zielpopulation (Kinder ab 14 kg im Alter von < 12 Jahren) nicht relevant sind.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Februar 2023 (1, 2)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-31, 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 3-26 bei.

Nicht zutreffend

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

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) in der Fassung mit Wirkung vom 1. Dezember 2022: 2022/Quartal 4 (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 Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg Filmtabletten. Stand: Februar 2023.
2. ViiV Healthcare BV. Fachinformation Triumeq 5 mg/60 mg/30 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Stand: Februar 2023.

3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM):
Stand: 4. Quartal 2022. Verfügbar unter:
[https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt -
_Stand_4._Quartal_2022_g_ltig_ab_01.12.2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2022_g_ltig_ab_01.12.2022.pdf). Zugriffsdatum: 05.01.2023.