

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):  
Anlage XII – Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Dolutegravir (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, Kinder  
≥ 4 Wochen bis < 6 Jahre)

Vom 15. Juli 2021

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir (Tivicay) gemäß Fachinformation .....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	6
2.1.4	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	10
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	12
2.4	Therapiekosten .....	12
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>19</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>20</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patientinnen und Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Wirkstoff Dolutegravir (Tivicay) wurde am 15. Februar 2014 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 11. Januar 2021 hat Dolutegravir die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Januar 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Dolutegravir mit dem neuen Anwendungsgebiet (HIV-Infektion, Kinder  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Dolutegravir nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir (Tivicay) gemäß Fachinformation**

Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 4 Wochen, die mindestens 3 kg wiegen.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):**

Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern ab einem Alter von 4 Wochen bis < 6 Jahre, die mindestens 3 kg wiegen.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

#### **a) Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq$ 4 Wochen bis < 6 Jahren**

Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit

- Lopinavir/Ritonavir oder
- Raltegravir oder
- Nevirapin

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

b) Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren

eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Für die Behandlung der HIV-1-Infektion bei Kindern im Alter von 4 Wochen bis  $< 6$  Jahren sind grundsätzlich folgende Wirkstoffe zugelassen (unter Berücksichtigung der ggf. zugelassenen Alterseinschränkungen):

Proteaseinhibitoren (PI): Lopinavir/Ritonavir (ab 2 Wochen), Atazanavir (ab 3 Monaten), Ritonavir (ab 2 Jahren), Tipranavir (ab 2 Jahren), Darunavir (ab 3 Jahren), Etravirin (ab 2 Jahren)

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI): Abacavir, Lamivudin, Zidovudin, Emtricitabin (ab 4 Monaten), Tenofoviridisoproxil (ab 2 Jahren)

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI): Nevirapin, Efavirenz (ab 3 Monaten)

Integrase-Inhibitoren (INI): Raltegravir

Andere antivirale Mittel: Maraviroc (Entry-Inhibitor; ab 2 Jahren)

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zur Behandlung von HIV-1-Infektionen bei Kindern im Alter 4 Wochen bis < 6 Jahren stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Bei der systematischen Literaturrecherche wurde eine Leitlinie der World Health Organization von 2018<sup>2</sup> sowie deren Aktualisierung von 2019<sup>3</sup> und die deutsch-österreichische S2k-Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen von 2019<sup>4</sup> identifiziert.

Beide Leitlinien empfehlen als Initialtherapie bei therapienaiven Patienten ein ART Regime welches als Sockeltherapie aus zwei NRTI sowie einer dritten Komponente zusammengesetzt ist, die entweder aus der Wirkstoffklasse der PI, NNRTI oder INI stammt. Sofern keine primären Resistenzen oder es sich um einen Träger des HLA-B\*5701-Gens handelt wird als erste Wahl eine Kombination der NRTI Abacavir und Lamivudin empfohlen, da diese hinsichtlich der antiretroviralen Wirksamkeit und der Nebenwirkungen den anderen NRTI überlegen sind. Darüber hinaus wird alternativ auch eine Kombination von Abacavir mit Emtricitabin empfohlen.

Als dritter Teil der Kombinationstherapie sind mehrere Wirkstoffklassen und Wirkstoffe zugelassen. Die Wirkstoffe Raltegravir, Nevirapin sowie mit Ritonavir geboostertem Lopinavir werden hierbei sowohl von der WHO-Leitlinie als auch von der deutsch-österreichischen S2k-Leitlinie empfohlen. Die mit Ritonavir geboosterten Wirkstoffe Darunavir und Atazanavir werden lediglich von der deutsch-österreichischen S2k-Leitlinie empfohlen, welche zwar den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt, jedoch von der methodischen Bewertung einen geringeren Evidenzgrad als die Leitlinie der WHO aufweist. Aus diesem Grund werden diese beiden Wirkstoffe sowie der Wirkstoff Efavirenz aufgrund seines Nebenwirkungsspektrums als nicht zweckmäßig in diesem Anwendungsgebiet gesehen.

Folgende unter 1. genannte Wirkstoffe werden von den Leitlinien nicht empfohlen: Atazanavir, Tipranavir, Zidovudin, Tenofoviridisoproxil, Maraviroc.

---

<sup>2</sup> **World Health Organization (WHO)**. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidance [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2018. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf?ua=1>.

<sup>3</sup> **World Health Organization (WHO)**. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens: policy brief [online]. Genf (SUI): WHO Press; 2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>.

<sup>4</sup> **Deutsch-Österreichische Leitlinien** zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen [online]. AWMF-Registernummer 048-011. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 16.06.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/048-011l\\_S2k\\_antiretrovirale\\_Therapie\\_der\\_HIV\\_Infektion\\_bei\\_Kindern\\_Jugendlichen\\_2019-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-011l_S2k_antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_bei_Kindern_Jugendlichen_2019-12.pdf).

In der Gesamtschau ist daher eine Kombinationstherapie von Abacavir und Lamivudin oder Abacavir und Emtricitabin jeweils mit Raltegravir, Nevirapin und Lopinavir/Ritonavir als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene Kindern ergab die Evidenzrecherche, dass nach einer oder mehreren Vortherapien in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z.B. Therapieversagen, Nebenwirkungen) eine patientenindividuelle, mit der behandelten Person abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen als zweckmäßig anzusehen.

Sowohl bei therapie-naiven als therapieerfahrenen Kindern mit HIV-1-Infektion ist die zulassungskonforme Anwendung der Arzneimittel, hier insbesondere die altersgerechte Anwendung, zu beachten.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dolutegravir wie folgt bewertet:

#### **a) Therapie-naive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir für die Behandlung von Infektionen mit HIV bei Kindern ab einem Alter von 4 Wochen bis  $< 6$  Jahre, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründenden, einarmigen Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 vorgelegt.

Bei der Studie IMPAACT P1093 handelt es sich um eine 1-armige, multizentrische, offene Studie mit Dolutegravir bei HIV-1 infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 18$  Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg. In die Studie wurden sowohl therapie-naive als auch mit einer antiretroviralen Therapie (ART) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Daten zu einer Teilpopulation von 51 Kindern vor, bei denen das Alter ( $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren) und die verwendete Darreichungsform von Dolutegravir (Tablette zum Herstellen einer Suspension zum Einnehmen) dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen. 86,3 % der Kinder waren mit einer ART vorbehandelt.

Dolutegravir wurde in der Studie IMPAACT P1093 entsprechend den Vorgaben der Fachinformation in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter jeweils in Kombination mit

einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie verabreicht. Die in der Studie IMPAACT P1093 verwendete Dosis von Dolutegravir für Kinder, die älter als 6 Monate sind und weniger als 6 kg wiegen, weicht von der Vorgabe der Fachinformation ab.

Primärer Endpunkt der Studie IMPAACT P1093 waren unerwünschte Ereignisse (UEs) bis Woche 24. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte waren UEs bis Woche 48. Die Studie ist noch laufend, die Behandlungsdauer beträgt 48 Wochen.

Die Studie ODYSSEY WB-PK1/2 ist eine Pharmakokinetik-Substudie der RCT ODYSSEY. In die Studie ODYSSEY WB-PK1/2 wurden therapienaive als auch mit einer ART vorbehandelte Patientinnen und Patienten aus dem Dolutegravir-Arm der Studie ODYSSEY mit einem Körpergewicht von  $\geq 3$  kg bis  $< 40$  kg eingeschlossen. Der Anteil der therapienaiven Patienten beträgt 81,3%.

Der primäre Endpunkt der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 war die Pharmakokinetik. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren UEs. Die Behandlungsdauer beträgt 96 Wochen.

Zur eingesetzten optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie der Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 liegen im Dossier lediglich Angaben zu eingesetzten Wirkstoffklassen vor, Angaben zu eingesetzten Wirkstoffen sowie zu Resistenzen zu Studienbeginn wurden nicht vorgelegt.

Die einarmigen Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Auch wenn die Zulassung für Kinder  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren von der EMA auf Basis einer Extrapolation von pharmakokinetischen/-dynamischen Daten erfolgt ist, kann im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine Übertragung eines Zusatznutzens von Erwachsene auf Kinder erfolgen, da die Voraussetzungen nicht erfüllt sind, die eine Anerkennung eines Zusatznutzens für Kinder  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würden.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie der Erwachsenen (Efavirenz in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin) weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Kinder im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren (Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin) ab, womit ein grundlegendes Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung nicht erfüllt ist. Eine Übertragung des Zusatznutzens von Dolutegravir der therapienaiven Erwachsenen auf die therapienaiven Kinder ist folglich auf Basis der für die Nutzenbewertung für Erwachsene zugrundeliegenden Studien SINGLE und SPRING-1 nicht gerechtfertigt. Darüber hinaus wurde ausschließlich in der Studie SPRING-1 ein geringer Anteil der erwachsenen Patienten mit der Sockeltherapie für Kinder (Abacavir + Lamivudin) behandelt (N= 17 im Dolutegravir-Arm und N= 16 im Efavirenz-Arm).

Die Anerkennung eines Zusatznutzens für Kinder auf der Grundlage von Ergebnissen bei Erwachsenen ist somit nicht möglich.

Insgesamt wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Ein Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

b) Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir für die Behandlung von Infektionen mit HIV bei Kindern ab einem Alter von 4 Wochen bis  $< 6$  Jahre, wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zulassungsbegründenden, einarmigen Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 vorgelegt.

Bei der Studie IMPAACT P1093 handelt es sich um eine 1-armige, multizentrische, offene Studie mit Dolutegravir bei HIV-1 infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 18$  Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 3 kg. In die Studie wurden sowohl therapienaive als auch mit einer antiretroviralen Therapie (ART) vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Daten zu einer Teilpopulation von 51 Kindern vor, bei denen das Alter ( $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren) und die verwendete Darreichungsform von Dolutegravir (Tablette zum Herstellen einer Suspension zum Einnehmen) dem vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen. 86,3 % der Kinder waren mit einer ART vorbehandelt.

Dolutegravir wurde in der Studie IMPAACT P1093 entsprechend den Vorgaben der Fachinformation in Abhängigkeit von Körpergewicht und Alter jeweils in Kombination mit einer optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie verabreicht. Die in der Studie IMPAACT P1093 verwendete Dosis von Dolutegravir für Kinder, die älter als 6 Monate sind und weniger als 6 kg wiegen, weicht von der Vorgabe der Fachinformation ab.

Primärer Endpunkt der Studie IMPAACT P1093 waren unerwünschte Ereignisse (UEs) bis Woche 24. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte waren UEs bis Woche 48. Die Studie ist noch laufend, die Behandlungsdauer beträgt 48 Wochen.

Die Studie ODYSSEY WB-PK1/2 ist eine Pharmakokinetik-Substudie der RCT ODYSSEY. In die Studie ODYSSEY WB-PK1/2 wurden therapienaive als auch mit einer ART vorbehandelte Patientinnen und Patienten aus dem Dolutegravir-Arm der Studie ODYSSEY mit einem Körpergewicht von  $\geq 3$  kg bis  $< 40$  kg eingeschlossen.

Der primäre Endpunkt der Studie ODYSSEY WB-PK1/2 war die Pharmakokinetik. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren UEs. Die Behandlungsdauer beträgt 96 Wochen.

Zur eingesetzten optimierten antiretroviralen Hintergrundtherapie der Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 liegen im Dossier lediglich Angaben zu eingesetzten Wirkstoffklassen vor, Angaben zu eingesetzten Wirkstoffen sowie zu Resistenzen zu Studienbeginn wurden nicht vorgelegt.

Die einarmigen Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Auch wenn die Zulassung für Kinder  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren von der EMA auf Basis einer Extrapolation von pharmakokinetischen/-dynamischen Daten erfolgt ist, kann im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren keine Übertragung eines Zusatznutzens von Erwachsene auf Kinder erfolgen, da die Voraussetzungen nicht erfüllt sind, die eine Anerkennung eines Zusatznutzens für Kinder  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würden.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie der therapieerfahrenen Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt (Raltegravir in Kombination mit einer individuellen Backbone-Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie(n) und unter Berücksichtigung des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen) weicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Kinder im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren (eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen) ab, womit ein grundlegendes Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung nicht erfüllt ist.

Eine Übertragung des Zusatznutzens von Dolutegravir der therapieerfahrenen Erwachsenen, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, auf die therapieerfahrene Kinder ist auf Basis der für die Nutzenbewertung für Erwachsene zugrundeliegenden Studie SAILING nicht gerechtfertigt, insbesondere da die Studienpopulationen der Erwachsenen- und Kinderstudien nicht ausreichend sicher vergleichbar sind (z.B. hinsichtlich der Ausgangsviruslast).

Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kann auch keine Übertragung eines Zusatznutzens therapieerfahrener Erwachsener, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor eine nachrangige Therapieoption darstellt, erfolgen, da im Nutzenbewertungsverfahren für diese Patientenpopulation (Beschlussdatum: 07. August 2014) kein Zusatznutzen festgestellt wurde, weil keine Daten vorlagen.

Die Anerkennung eines Zusatznutzens für Kinder auf der Grundlage von Ergebnissen bei Erwachsenen ist somit nicht möglich.

Insgesamt wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Ein Zusatznutzen von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist daher nicht belegt.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Dolutegravir findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren angegeben, dass derzeit die randomisierte, kontrollierte Studie ODYSSEY (Dolutegravir vs. Standard of Care, 96 Wochen) für Kinder  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren mit HIV-1, läuft. Die finalen Ergebnisse der Studie werden im Dezember 2021 erwartet. Diese finalen Ergebnisse der Studie ODYSSEY sind auch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V relevant. Um diese relevanten Daten zu der Behandlung mit Dolutegravir zu patientenrelevanten Endpunkten bewerten zu können, wird eine Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 1. April 2022 als hinreichend erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Dolutegravir erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dolutegravir einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Dolutegravir aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist

#### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Dolutegravir (Tivicay®).

Dolutegravir wird angewendet in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Kindern ab einem Alter von 4 Wochen bis  $< 6$  Jahre, die mindestens 3 kg wiegen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Abacavir mit Lamivudin oder Abacavir mit Emtricitabin jeweils in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir oder Raltegravir oder Nevirapin bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründenden, einarmigen Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 vor.

Diese Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kann keine Übertragung eines Zusatznutzens von Erwachsene auf Kinder erfolgen, da die Voraussetzungen nicht erfüllt sind, die eine Anerkennung eines Zusatznutzens für Kinder  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würden.

Insgesamt wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Der Beschluss ist bis zum 1. April 2022 befristet.

#### b) Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von $\geq 4$ Wochen bis $< 6$ Jahren

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA 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 bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründenden, einarmigen Studien IMPAACT P1093 und ODYSSEY WB-PK1/2 vor. Diese Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Daten für eine Bewertung von Dolutegravir im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen.

Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren kann keine Übertragung eines Zusatznutzens von Erwachsene auf Kinder erfolgen, da die Voraussetzungen nicht erfüllt sind, die eine Anerkennung eines Zusatznutzens für Kinder  $\geq 4$  Wochen bis  $< 6$  Jahren auf der Grundlage der Ergebnisse der Erwachsenen rechtfertigen würden.

Insgesamt wurde für diese Patientenpopulation seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Der Beschluss ist bis zum 1. April 2022 befristet.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Die Patientenzahl aufgrund einer Abfrage des pharmazeutischen Unternehmers der gemäß Infektionsschutzgesetz an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Meldedefälle aus der

Datenbank SurvStat@RKI<sup>5</sup> 2.0 beträgt 33 Kindern im Alter von  $\geq 0$  bis  $< 6$  Jahren, die im Jahr 2019 mit HIV infiziert waren. Aufgrund der Angaben der Gesundheitsberichterstattung des Bundes sind 87,8 % der Bevölkerung gesetzlich krankenversichert.

Somit resultiert eine Anzahl von ca. 29 für die GKV-Zielpopulation der HIV-1 infizierten Kinder im Alter von  $\geq 4$  Monaten bis  $< 6$  Jahren.

Der pharmazeutische Unternehmer unterscheidet bei der Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation nicht zwischen therapie-naiven und therapie-erfahrenen Kindern.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tivicay (Wirkstoff: Dolutegravir) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. März 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tivicay-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tivicay-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dolutegravir soll nur durch in der Therapie von Personen mit einer HIV-Infektion erfahrenen Arzt erfolgen.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Person/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Da sich die Sockeltherapie, mit welcher Dolutegravir anzuwenden ist, nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Sockeltherapie unterscheidet, entfällt die Darstellung der Therapiekosten für die Sockeltherapie entsprechend.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

---

<sup>5</sup> Robert Koch-Institut. Abfrageparameter SurvStat@RKI 2.0, Abfragedatum 03.12.2020 [online]. URL: <https://survstat.rki.de>.

Etravirin wird laut Anwendungsgebiet in Kombination mit einem geboosterten Protease-Inhibitor und anderen antiretroviralen Arzneimitteln angewendet. Beispielhaft wird als geboosterten Protease-Inhibitor Lopinavir/ Ritonavir für die Berechnung herangezogen.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 2-Jähriger 14,1 kg; 3-Jähriger 16,2 kg, 5-Jährige 20,8 kg).<sup>6</sup> Für Kinder und Säuglinge unter einem Jahr wurden die Referenzperzentile des Robert Koch-Instituts herangezogen. Aus den durchschnittlichen Körpergewichten von Jungen und Mädchen ergibt sich im Mittel ein durchschnittliches Körpergewicht von 4,35 kg für Kinder im Alter von 1 Monat, 5,87 kg für Kinder im Alter von 3 Monaten und 6,55 kg für Kinder im Alter von 4 Monaten.<sup>7</sup>

**Behandlungsdauer:**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Person/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Person/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
a) <u>Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von <math>\geq 4</math> Wochen bis <math>&lt; 6</math> Jahren</u>				
Lopinavir/ Ritonavir	2 x täglich	365	1	365
Raltegravir	2 x täglich	365	1	365
Nevirapin	2 x täglich	365	1	365
b) <u>Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von <math>\geq 4</math> Wochen bis <math>&lt; 6</math> Jahren</u>				
Lopinavir/ Ritonavir	2 x täglich	365	1	365
Raltegravir	2 x täglich	365	1	365
Nevirapin	2 x täglich	365	1	365

<sup>6</sup>Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

<sup>7</sup>Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) [online]. [Zugriff: 09.06.2021]. URL: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS\\_Referenzperzentile.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?blob=publicationFile).

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Person/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Person/ Jahr
Atazanavir + Ritonavir				
Atazanavir PSE + HKP	1 x täglich	365	1	365
Ritonavir PSE + FTA	1 x täglich	365	1	365
Darunavir + Ritonavir (ab 3 Jahre)				
Darunavir SUE + FTA	1 x täglich	365	1	365
Ritonavir PSE + FTA	1 x täglich	365	1	365
Efavirenz (ab 3 Monate)				
Efavirenz	1 x täglich	365	1	365
Etravirin (ab 2 Jahre)				
Etravirin	2 x täglich	365	1	365
+ geboosterter PI				
Lopinavir/ Ritonavir	2 x täglich	365	1	365
Maraviroc (ab 2 Jahre)				
Maraviroc	2 x täglich	365	1	365

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Person/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Person/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir	5 mg - 30 mg	5 mg - 30 mg	1 x 5 mg - 6 x 5 mg	365	365 x 5 mg - 2190 x 5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Person/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Person/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>a) <u>Therapienaive Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis &lt; 6 Jahren</u></b>					
Lopinavir/ Ritonavir LSE	16/4 mg/kg = 69,6/ 17,4 mg -	144/36 mg = 1,8 ml -	2 x 72/18 mg = 2 x 0,9 ml -	365	730 x 0,9 ml -
	10/2,5 mg/kg = 208/52 mg	416/104 mg = 5,2 ml	2 x 208/52 mg = 2 x 2,6 ml		730 x 2,6 ml
Raltegravir Granulat (nur bis 20 kg KG)	30 mg -	60 mg -	2 x 30 mg -	365	730 x Beutel Granulat
	100 mg	200 mg	2 x 100 mg		
Raltegravir, Kautabletten (ab 11 kg KG)	75 mg	150 mg	6 x 25 mg -	365	2190 x 25 mg -
	150 mg	300 mg	3 x 100 mg		1095 x 100 mg
Nevirapin SUS	7 mg/kg = 30,45 mg -	5 ml -	2 x 2,5 ml -	365	730 x 2,5 ml -
	145,6 mg	30 ml	2 x 15 ml		730 x 15 ml
<b>b) <u>Therapieerfahrene Kinder mit HIV-1-Infektion im Alter von ≥ 4 Wochen bis &lt; 6 Jahren</u></b>					
Lopinavir/ Ritonavir LSE	16/4 mg/kg = 69,6 / 17,4 mg -	144/36 mg = 1,8 ml -	2 x 72/18 mg = 2 x 0,9 ml -	365	730 x 0,9 ml -
	10/2,5 mg/kg = 208/52 mg	416/104 mg = 5,2 ml	2 x 208/52 mg = 2 x 2,6 ml		730 x 2,6 ml

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Person/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Person/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Raltegravir Granulat (nur bis 20 kg KG)	30 mg -	60 mg -	2 x 30 mg -	365	730 x Beutel Granulat
	100 mg	200 mg	2 x 100 mg		
Raltegravir, Kautabletten (ab 11 kg KG)	75 mg	150 mg	6 x 25 mg -	365	2190 x 25 mg -
	150 mg	300 mg	3 x 100 mg		1095 x 100 mg
Nevirapin SUS	7 mg/kg = 30,45 mg -	5 ml -	2 x 2,5 ml -	365	730 x 2,5 ml -
	145,6 mg	30 ml	2 x 15 ml		730 x 15 ml
Atazanavir + Ritonavir					
Atazanavir PSE	200 mg -	200 mg -	4 x 50 mg -	365	1460 x 50 mg -
	250 mg	250 mg	5 x 50 mg		1825 x 50 mg
Ritonavir PSE	80 mg	80 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Atazanavir HKP (ab 15 kg KG)	200 mg	200 mg	200 mg	365	365 x 200 mg
Ritonavir FTA	100 mg	100 mg	100 mg	365	365 x 100 mg
Darunavir + Ritonavir (ab 3 Jahre)					
Darunavir SUE	600 mg	600 mg	1 x 600 mg	365	365 x 600 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Person/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Person/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ritonavir PSE	100 mg	100 mg	100 mg	365	365 x 100 mg
Darunavir FTA	600 mg	600 mg	1 x 600 mg	365	365 x 600 mg
Ritonavir FTA	100 mg	100 mg	100 mg	365	365 x 100 mg
Efavirenz (ab 3 Monate)					
Efavirenz	150 mg - 300 mg	150 mg 300 mg	1 x 100 mg + 1 x 50 mg - 3 x 100 mg	365	365 x 100 mg + 365 x 50 mg - 1095 x 100 mg
Etravirin (ab 2 Jahre)					
Etravirin	100 mg - 125 mg	200 mg - 250 mg	2 x 100 mg - 2 x 100 mg + 2 x 25 mg	365	730 x 100 mg - 730 x 100 mg + 730 x 25 mg
+ geboosterter PI:  Lopinavir/ Ritonavir LSE	12/3 mg/kg = 169,2/ 42,3 mg -  10/2,5 mg/kg = 208/252 mg	336/84 mg= 4,2 ml -  416/104 mg = 5,2 ml	2 x 168/42 mg = 2 x 2,1 ml -  2 x 208/52 mg = 2 x 2,6 ml	365	730 x 2,1 ml -  730 x 2,6 ml
Maraviroc (ab 2 Jahre)					
Maraviroc	50 mg -	100 mg -	2 x 40 mg -	365	730 x 40 mg -

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Person/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Person/ Jahr	Jahres- durchschnitts- verbrauch nach Wirkstärke
	75 mg	150 mg	2 x 80 mg		730 x 80 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheke nabgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Dolutegravir	60 TSE	145,13 €	1,77 €	0,00 €	143,36 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Atazanavir 50 mg	30 PSE	158,35 €	1,77 €	8,16 €	148,42 €
Atazanavir 200 mg	60 HKP	505,81 €	1,77 €	23,48 €	480,56 €
Darunavir 100 mg/ml	200 ml SUE	747,72 €	1,77 €	40,79 €	705,16 €
Darunavir 600 mg <sup>8</sup>	180 FTA	1.595,69 €	1,77 €	125,50 €	1.468,42 €
Efavirenz 100 mg	30 HKP	82,92 €	1,77 €	5,62 €	75,53 €
Efavirenz 50 mg	30 HKP	46,99 €	1,77 €	1,99 €	43,23 €
Etravirin 100 mg	120 TAB	663,97 €	1,77 €	36,15 €	626,05 €
Etravirin 25 mg	120 TAB	205,80 €	1,77 €	33,97 €	170,06 €
Lopinavir 80 mg/ Ritonavir 20 mg	5 x 60 ml LSE	792,66 €	1,77 €	98,91 €	691,98 €
Maraviroc	230 ml LSE	548,48 €	1,77 €	29,76 €	516,95 €

<sup>8</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nevirapin	240 ml SUS	115,94 €	1,77 €	5,81 €	108,36 €
Raltegravir 100 mg	60 GSE	229,52 €	1,77 €	12,10 €	215,65 €
Raltegravir 100mg	60 KTA	229,52 €	1,77 €	12,10 €	215,65 €
Raltegravir 25 mg	60 KTA	65,66 €	1,77 €	3,02 €	60,87 €
Ritonavir 100 mg	30 PSE	62,14 €	1,77 €	6,47 €	53,90 €
Ritonavir 100 mg	90 FTA	127,39 €	1,77 €	5,52 €	120,10 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, GSE = Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; HKP = Hartkapseln; KTA = Kautabletten; LSE = Lösung zum Einnehmen; TSE/PSE = Tablette/Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen; SUE = Suspension zum Einnehmen; SUS = Suspension; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der 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 bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### **4.      Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. August 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. Januar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dolutegravir beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Januar 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dolutegravir beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Juni 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. Juni 2021 30. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken